

改善先天性肾上腺皮质增生症患者终身高的药物治疗进展

陆飞宇^{1,2}, 卢琳^{1*}, 潘慧¹, 朱惠娟¹, 陆召麟¹

(1. 中国医学科学院北京协和医院内分泌科 卫健委内分泌重点实验室 协和转化医学中心, 北京 100730; 2. 吉林大学第一医院 小儿内分泌科, 长春 130021)

【摘要】先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal hyperplasia, CAH) 在治疗过程中会面临终身矮的问题, 原因可能为未充分抑制的雄激素促进骨骺融合, 在治疗过程中出现中枢性性早熟 (central precocious puberty, CPP) 加速骨骺融合, 糖皮质激素的过量应用, 以及盐皮质激素补充不足等。研究提示, 某些药物包括促性腺激素释放激素类似物 (gonadotrophin releasing hormone analogue, GnRHa)、重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH)、芳香化酶抑制剂及雄激素受体拮抗剂等可以通过不同作用机制改善 CAH 患者的终身高。本文对上述药物改善 CAH 患者终身高的情况进行综述, 以期为临床工作提供依据。

【关键词】先天性肾上腺皮质增生症; 21-羟化酶缺陷症; 终身高; 药物治疗

【中图分类号】 R596.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)11-0024-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.11.006

The advances in medical treatment of improving the final height in patients with congenital adrenal hyperplasia

LU Fei-yu^{1,2}, LU Lin^{1*}, PAN Hui¹, ZHU Hui-juan¹, LU Zhao-lin¹

(1. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Translational Medicine Center of Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Department of Pediatric Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

【Abstract】 Congenital adrenal hyperplasia (CAH) will face impaired final height during the treatment. Final height may be impaired due to insufficient inhibition of androgens which promoted epiphyseal fusion, occurrence of central precocious puberty (CPP) during the treatment which accelerated epiphyseal fusion, excessive of glucocorticoid and deficit of mineralocorticoid, etc. There are some medications that could improve final height to some extent. Gonadotrophin releasing hormone analogue (GnRHa), recombinant human growth hormone (rhGH), aromatase inhibitor, and androgen receptor antagonists could improve the final height through different mechanisms. The improvement of final height of CAH patients with the above drugs were reviewed in order to provide evidence for clinical management in such conditions.

【Key words】 congenital adrenal hyperplasia; 21-hydroxylase deficiency; final height; medical treatment

先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal hyperplasia, CAH) 是最常见的常染色体隐性遗传疾病之一, 因编码类固醇激素合成酶的基因突变影响相应编码的酶活性, 从而引起糖皮质激素、盐皮质激素、性腺类固醇激素合成受到影响。目前已知

的基因突变包括编码 21-羟化酶、11 β -羟化酶、17 α -羟化酶、3 β -羟类固醇脱氢酶 2 型、类固醇急性调节蛋白、P450 胆固醇侧链裂解酶和 P450 氧化还原酶等的基因^[1]。90% ~ 95% 的 CAH 是由于 21-羟化酶缺陷 (21-hydroxylase deficiency, 21-OHD) 导致,

[收稿日期] 2019-07-19

[基金项目] 国家重点研发计划罕见病临床队列研究 (2016YFC0901500); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (CAMS-2017-I2M-1-011)

[作者简介] 陆飞宇, 女, 硕士, 主治医师; 研究方向: 儿科内分泌及代谢疾病; Tel: 13844000815; E-mail: lufeiyu@jlu.edu.cn

[通信作者] *卢琳, 女, 博士, 副主任医师; 研究方向: 内分泌及代谢疾病; Tel: (010)69151561; E-mail: lulin88@sina.com

因此目前大多数有关 CAH 与身高的研究主要为 21-OHD。21-OHD 酶残存活性的不同, 其临床表现多样, 包括新生儿期失盐型、外生殖器性别难辨失盐型, 幼年期生长加速伴性早熟、骨龄提前的单纯男性化型和成年期起病的多毛、月经不规律的非经典型等, 前 2 种类型若不治疗会出现终身高矮的表现^[2-4]。随着我国新生儿 CAH 筛查的普及, 药物治疗的规范化以及分子生物学的进展, 大部分的患儿能够及早被发现及治疗, 在远期治疗方面越来越关注患者的生存质量, CAH 导致的矮身材即为重要的关注指标^[5]。

1 CAH 身高受损的情况及原因

CAH 中的经典型 21-OHD 导致患者的终身高受损较为常见。CAH 患者终身高矮的影响因素包括治疗起始的年龄过晚、治疗的依从性差、治疗过程中合并中枢性性早熟 (central precocious puberty, CPP) 加速骨骺融合、盐皮质激素替代不足和糖皮质激素药物过量等。目前国际上通用身高标准差评分 (standard deviation score, SDS) 来评价个体的身高与同年龄、同种族、同性别儿童的身高关系。即 $\text{身高 SDS} = [\text{实测身高 (cm)} - \text{同年龄同性别同种族人群身高均值 (cm)}] / \text{同年龄同性别同种族人群身高标准差 (cm)}$ 。一项 Meta 分析中 ($n = 1772$) 发现 CAH 患者的终身高是 -1.38 SDS (95% CI: $-1.56 \sim 1.20$)^[6]。法国的一项涵盖 496 例 CAH 患者的回顾性研究^[7] 也发现终身高低于正常人水平 (女性 -1.2 SDS, 男性 -1.0 SDS)。在 CAH 患者中, 有多种因素影响身高的增长: ①未治疗以及未充分治疗后肾上腺来源的睾酮未被抑制, 身高的线性增长加速以及骨骺的提前成熟会导致骨骺线过早的融合而出现身材矮小^[8-9]; ②治疗起始年龄偏晚, 治疗过程中出现 CPP, 加速了骨骺的融合^[10-11]; ③盐皮质激素的缺乏, 有学者报道, 给予糖皮质激素与盐皮质激素共同治疗酶活性小于 1% 的失盐型 21-OHD 儿童, 较单纯给予糖皮质激素治疗酶活性大于 2% 的单纯男性化型儿童身高更高^[2]; ④超生理剂量的糖皮质激素可以干扰垂体生长激素的产生和分泌, 抑制肝脏胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1) 信使 RNA 的合成, 同时糖皮质激素还直接作用于生长板, 使其对生长激素产生抵抗作用^[12]。21-OHD 的糖皮质激素替代

治疗对身高的影响是剂量依赖性^[2]。曾有学者报道过 1 例 CAH 婴儿, 出生后确诊 21-OHD 但未接受治疗, 虽然其 17-羟孕酮 $>500 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、雄烯二酮 ($12.8 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 正常值 $<1 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 和睾酮 ($2.8 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 正常值 $<0.8 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 明显高于正常值, 但随访至 1.32 岁时骨龄并没有受到影响^[13-14]。提示在婴儿期, 雄激素对骨龄进展作用有限, 所以婴儿期仅需要小剂量的糖皮质激素替代治疗, 如果剂量过大, 会有潜在的抑制生长的作用, 并明显抑制婴儿期的快速身高增长而影响终身高。但婴儿期诊断的 21-OHD 多数为失盐型, 临床表现中部分患儿以肾上腺危象起病, 为了纠正多种电解质紊乱和维持生命体征, 对 CAH 婴儿的糖皮质激素治疗往往会过量。CAH 患儿进入青春期后, 往往比幼年期需要更大剂量的糖皮质激素才能抑制肾上腺来源的雄激素, 同时青春期的身高快速增长也会受抑制^[15]。一项来自瑞典的研究显示 CAH 患者 ($n = 93$) 中, 男性终身高比女性受损更严重, 男性的平均终身高是 -1.85 SDS, 女性平均终身高 -1.3 SDS^[16], 该研究提示终身高与及时诊断治疗、患者依从性好以及足够的盐皮质激素补充有关。

2 改善 CAH 患者终身高的药物治疗

改善 CAH 患者终身高, 应早期诊断, 尤其是推广新生儿筛查, 并积极给予激素替代治疗。合理使用糖皮质激素和盐皮质激素, 避免激素过量和治疗不充分, 避免 CPP 和激素过量对身高的不利影响。如何更好地改善 CAH 患者终身高是学者们关注的治疗目标。多种药物如促性腺激素释放激素类似物 (gonadotrophin releasing hormone analogue, GnRHa)、基因重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH)、芳香化酶抑制剂以及雄激素拮抗剂等通过延缓青春期发育、促进生长作用等, 以期能够改善 CAH 患者的终身高^[17]。部分研究提示上述疗法对 CAH 患者终身高有一定的改善, 但最终疗效仍然具有很大的争议^[5]。

2.1 促性腺激素释放激素类似物

曾有报道单用 GnRHa 治疗改善 CAH 合并 CPP 的儿童终身高。6 例 CAH 儿童 [4 例 21-OHD, 2 例 11 β -羟化酶缺陷症 (11 β -hydroxylase deficiency,

11 β -OHD)] 出现 CPP 后应用亮丙瑞林 (leuporelin) 治疗, 预测终身高 (147.4 \pm 7.8) cm, 经过平均 (2.75 \pm 0.7) 年的治疗, 预测终身高增加至 (156.1 \pm 7.5) cm, 较治疗前有明显的改善。提示单用亮丙瑞林可以改善 CAH 合并 CPP 患者的终身高。Güven A 等^[10]报道 12 例 CAH 合并 CPP 的儿童均给与 GnRHa 治疗 (3.75 mg, 每 4 周注射 1 次), 治疗前平均骨龄为 (12 \pm 2.6) 岁, 预测终身高 (146.6 \pm 22.3) cm, 经过平均 (3.8 \pm 2.1) 年的治疗, 骨龄 (13.7 \pm 1.4) 岁, 预测终身高提高至 (154.5 \pm 22.3) cm, 也较前有明显的改善。

Juan 等^[18]报道了一组 82 例 CAH 儿童终身高的研究, 其中 21 例 CAH 合并 CPP, 分为 GnRHa 治疗组 ($n=11$) 和对照组 ($n=10$), 2 组开始治疗时骨龄接近, 分别为 (11.6 \pm 1.2) 岁和 (11.8 \pm 1.8) 岁, 按骨龄评估的身高标准差评分分别为 (-2.5 \pm 1.3) SDS 和 (-2.5 \pm 1.4) SDS, 经过 (2.5 \pm 1.8) 年的治疗, 达到终身高的标准差评分分别是 (-2.1 \pm 0.8) SDS 和 (-3.0 \pm 1.0) SDS ($P>0.05$), 此项研究提示单用 GnRHa 改善 CAH 患者终身高的价值有限。因此目前对于单独应用 GnRHa 是否能够改善 CAH 合并 CPP 终身高的结论并不一致, 尚缺乏大样本量的随机对照研究。

2.2 重组人生长激素

截至目前, 数篇文献报道 rhGH 对接受糖皮质激素治疗的 CAH 儿童生长速度有改善作用^[8,19-20]。rhGH 也可以和 GnRHa 联合应用改善 CPP 儿童的终身高^[20]。Lin 等^[21]将 14 例 CAH 患儿作为治疗组 [基线状态骨龄 (12.50 \pm 1.3) 岁, 预期终身高 (-1.4 \pm 1.4) SDS], 另外 14 例年龄匹配的 CAH 患儿作为对照组 [基线状态骨龄 (12.53 \pm 2.5) 岁, 预期终身高 (-1.5 \pm 0.9) SDS], 均随访至达到终身高。治疗组每日给予 rhGH 0.3 mg \cdot kg⁻¹ 皮下注射, 治疗时间长达 (4.4 \pm 1.5) 年, 治疗组终身高 (-0.4 \pm 0.8) SDS 明显优于对照组 (-1.4 \pm 1.1) SDS, 提示 rhGH 可以有效改善 CAH 患儿的终身高。接受 rhGH 治疗的患儿 IGF-1 与 IGF-BP3 水平未超过骨龄对应的正常范围, 糖化血红蛋白和甲状腺功能也在正常范围, 未见糖尿病、恶性肿瘤、股骨干滑脱、假性脑瘤等不良事件发生, 不良事件的发生率少于生长激素缺乏症患者常规应用生长激素治疗, 但不排除与样本量小有关。

2.3 促性腺激素释放激素类似物和重组人生长激素联合治疗

一项研究报道^[22]13 例 CAH 合并 CPP 儿童, 诊断后立刻给予 GnRHa 治疗 (3.75 mg, 每 28 天注射 1 次, 肌肉注射), 持续平均 (4.0 \pm 1.5) 年, 第 2 年联合应用 rhGH 治疗 (0.15 IU \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹), 持续平均 (3.6 \pm 1.4) 年, 并随访至患者达到终身高。基线及单独应用 GnRHa 满 1 年时的身高 SDS 明显低于终身高 SDS, GnRHa 联合应用 rhGH 治疗 1 年后身高 SDS 与终身高 SDS 比较差异无统计学意义, 并且接近遗传身高。提示 rhGH 联合 GnRHa 能更好地改善 CAH 合并 CPP 患者的终身高。

另一项研究^[23]对 34 例 CAH 患儿给予 rhGH 治疗 (每周 0.3 mg \cdot kg⁻¹, 每日注射), 剂量按需要以每周 0.02 mg \cdot kg⁻¹ 逐渐增加, 最大剂量为每周 0.45 mg \cdot kg⁻¹, 保持生长速度为骨龄对应的第 50 百分位以上并且 IGF-1 不超过正常范围, 直至达到终身高。其中 7 例联合亮丙瑞林治疗 (300 μ g \cdot kg⁻¹, 每 28 天注射 1 次, 肌肉注射), 治疗时长平均 (3.7 \pm 1.7) 年。结果显示, 无论男童女童终身高 [男童 (172 \pm 4.8) cm, 女童 (162.2 \pm 5.3) cm] 均显著高于基线时预期终身高 [男童 (162.8 \pm 7.7) cm, 女童 (151.7 \pm 5.2) cm], 且终身高 SDS 与 rhGH 治疗时间相关。单独应用 rhGH 组身高获益 (11.8 \pm 4.0) cm, 联合应用亮丙瑞林组身高获益 (9.2 \pm 5.8) cm, 两组身高获益差异无统计学意义, 且身高获益与亮丙瑞林应用时长无显著相关性, 提示是否加用 GnRHa 治疗对身高获益不大。应用 rhGH 的患儿 IGF-1 及 IGF-BP3 水平均在骨龄对应的正常范围内, 糖化血红蛋白及甲状腺功能正常, 无 rhGH 相关不良反应出现。仅有 1 例患儿出现剧烈的背痛伴有感觉异常和下肢无力, 诊断为中央椎间盘突出伴有 L4-L5 椎管狭窄和马尾综合征, 经过外科减压手术后症状消失。其原因考虑与先天发育异常有关。

以上研究均证实单独应用 rhGH 可以改善 CAH 患者的终身高, 部分研究显示 rhGH 联合应用 GnRHa 对终身高有改善作用, 但缺乏随机对照研究。在长期应用 rhGH 治疗 CAH 患儿的观察中未发现明显不良反应。

2.4 芳香化酶抑制剂

芳香化酶抑制剂可抑制芳香化酶, 减少雄激素

向雌激素转化,进而削弱了雌激素促进骨骺融合的作用,以获得更多的生长空间^[19,24],故芳香化酶抑制剂也被应用于改善 CAH 终身高的治疗中。目前有四种第 3 代选择性芳香化酶抑制剂应用于促进儿童身高增长,分别是睾内酯(testolactone)、阿那曲唑(anastrozole)、法曲唑(fadrozole)和来曲唑(letrozole)。CAH 患儿治疗中加用睾内酯可以减少糖皮质激素用量,从而减少糖皮质激素过量引起的不良反应^[19]。Juan 等^[18]报道 CAH 合并 CPP 儿童应用 GnRHa 联合来曲唑($n=11$)治疗较单独应用 GnRHa($n=11$)身高改善上有显著性差异[(1.1 ± 1.0) SDS vs. (0.4 ± 0.7) SDS]。但上述研究未对不同性别疗效差异进行比较分析。在一项针对青春期男童发育迟缓的研究结果显示,来曲唑增加了黄体生成素(luteinizing hormone, LH)的水平和脉冲幅度。应用来曲唑使 LH 和睾酮的升高引发了学者们对女童应用该药是否会发生多囊卵巢综合征的担忧。目前,仍缺乏芳香化酶抑制剂改善 CAH 终身高的作用及不良反应相关大规模研究。

2.5 雄激素受体拮抗剂

Laue 等^[25]率先证实应用雄激素受体拮抗剂联合芳香化酶抑制剂治疗可以减少糖皮质激素的用量,并可以较好地控制骨龄。适用于雄激素控制欠佳、骨龄难以控制,且糖皮质激素用量较大的患者。该研究将 12 例 CAH 儿童(11 例 21-OHD 和 1 例 11 β -OHD)随机分成两组,两组均同时给予氢化可的松与氟氢可的松,联合治疗组加用雄激素受体拮抗剂氟他胺(flutamide, $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分 2 次服用,1 周后增加至 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,再经过 1 周增加至 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)联合睾内酯(起始量 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分 3 次口服,每周递增 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 直至 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)治疗。经过 6 个月的治疗,联合治疗组氢化可的松的用量(7.9 ± 0.5) $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 明显低于常规治疗组(12.9 ± 2.1) $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,推测氟他胺可以降低氢化可的松的清除率^[26],2 组氟氢可的松药物剂量无显著差异。联合治疗组 17-羟孕酮、脱氢表雄酮、促肾上腺皮质激素(adreno cortico tropic hormone, ACTH)水平高于常规治疗组,但雄烯二酮、硫酸脱氢表雄酮和睾酮水平无明显升高。联合治疗组生长速度由每年(8.5 ± 2.3) cm 下降至(6.1 ± 1.3) cm,骨龄进展每年(0.6 ± 0.6)岁慢

于常规治疗组(1.4 ± 0.9)岁,但该研究未随访 2 组终身高情况有无差异。联合治疗组未见明显的肝功能和造血功能异常等不良反应。此后 Merke 等^[27]对 28 例 CAH 患者也进行了类似研究,得出类似结论。

综上所述,CAH 患者终身高受多个因素影响,在改善终身高的药物治疗中,对于骨龄提前且预期终身高矮的 CAH 患者 rhGH 可明显改善终身高,对于同时合并 CPP 的患者,可应用 GnRHa 控制性早熟,延缓骨龄进展。研究提示芳香化酶抑制剂可应用于骨龄明显提前的患者,无论单独应用亦或是与 GnRHa 联合应用均可改善终身高。雄激素受体拮抗剂可以延缓糖皮质激素代谢,可减少糖皮质激素用量,适用于雄激素控制不好、骨龄难控制,且糖皮质激素用量较大的患者,可进一步延缓骨龄进展。但目前有关改善 CAH 患者终身高的治疗研究均规模较小,病例数量有限,更缺乏大规模的随机对照试验。上述药物治疗有待大规模和长期研究为改善 CAH 患者终身高的规范治疗以及不良反应监测提供依据。

【参考文献】

- [1] El-Maouche D, Arlt W, Merke D P. Congenital adrenal hyperplasia [J]. Lancet (London, England), 2017, 390(10108): 2194-2210.
- [2] Han T S, Conway G S, Willis D S, et al. Relationship between final height and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia: United Kingdom congenital adrenal hyperplasia adult study executive (CaHASE) [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(8): E1547-E1555.
- [3] Bas F, Toksoy G, Ergun-Longmire B, et al. Prevalence, clinical characteristics and long-term outcomes of classical 11 beta-hydroxylase deficiency (11BOHD) in Turkish population and novel mutations in CYP11B1 gene [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 181: 88-97.
- [4] Yang Y, Zhou X Y, Zhou X G. Clinical analysis of 52 cases of 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia [J]. Zhongguo dang dai er ke za zhi, 2015, 17(6): 613-617.
- [5] Bonfig W. Growth and development in children with classic congenital adrenal hyperplasia [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2017, 24(1): 39-42.
- [6] Muthusamy K, Elamin M B, Smushkin G, et al. Clinical review: adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9): 4161-4172.
- [7] Bretones P, Riche B, Pichot E, et al. Growth curves for congenital adrenal hyperplasia from a national retrospective cohort [J]. J

- Pediatr Endocrinol Metab, 2016, 29(12):1379-1388.
- [8] Nour M A, Pacaud D. Height augmentation in 11beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia[J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2015, 2015(1):12.
- [9] Maheshwari A, Khadilkar V, Gangodkar P, et al. Long-term growth in congenital adrenal hyperplasia[J]. Indian J Pediatr, 2019, 86(2):154-158.
- [10] Guven A, Nurcan Cebeci A, Hancili S. Gonadotropin releasing hormone analog treatment in children with congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty[J]. Hormones(Athens, Greece), 2015, 14(2):265-271.
- [11] Meena H, Jana M, Singh V, et al. Growth pattern and clinical profile of Indian children with classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia on treatment[J]. Indian J Pediatr, 2019, 86(6):496-502.
- [12] Bomberg E M, Addo O Y, Kylo J, et al. The relation of peripubertal and pubertal growth to final adult height in children with classic congenital adrenal hyperplasia[J]. J Pediatr, 2015, 166(3):743-750.
- [13] Savage M O, Scommegna S, Carroll P V, et al. Growth in disorders of adrenal hyperfunction[J]. Horm Res, 2002, 58(Suppl):S39-S43.
- [14] Alzanbagi M A, Milyani A A, Al-Agha A E. Growth characteristics in children with congenital adrenal hyperplasia[J]. Saudi Med J, 2018, 39(7):674-678.
- [15] Bizzarri C, Improda N, Maggioli C, et al. Hydrocortisone therapy and growth trajectory in children with classical congenital adrenal hyperplasia[J]. Endocr Pract, 2017, 23(5):546-556.
- [16] Falhammar H, Thoren M. Clinical outcomes in the management of congenital adrenal hyperplasia[J]. Endocrine, 2012, 41(3):355-373.
- [17] Yau M, Khattab A, Poppas D, et al. Congenital adrenal hyperplasia: unresolved issues[J]. Front Horm Res, 2016, 46:184-195.
- [18] Juan L, Huamei M, Zhe S, et al. Near-final height in 82 Chinese patients with congenital adrenal hyperplasia due to classic 21-hydroxylase deficiency: a single-center study from China[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2016, 29(7):841-848.
- [19] Hawton K, Walton-Betancourth S, Rumsby G, et al. Growth hormone with aromatase inhibitor may improve height in CYP11B1 congenital adrenal hyperplasia[J]. Pediatrics, 2017, 139(2):e20160730.
- [20] Speiser P W, Arlt W, Auchus R J, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(11):4043-4088.
- [21] Lin S K, Vogiatzi M G, Marshall I, et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(6):3318-3325.
- [22] Longui C A, Kochi C, Calliari L E, et al. Near-final height in patients with congenital adrenal hyperplasia treated with combined therapy using GH and GnRHa[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2011, 55(8):661-664.
- [23] Lin S K, Harbison M D, Lekarev O, et al. Final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia treated with growth hormone[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(6):1710-1717.
- [24] Halper A, Sanchez B, Hodges J S, et al. Use of an aromatase inhibitor in children with congenital adrenal hyperplasia: impact of anastrozole on bone mineral density and visceral adipose tissue[J]. Clin Endocrinol, 2019, 91(1):124-130.
- [25] Laue L, Merke D P, Jones J V, et al. A preliminary study of flutamide, testosterone, and reduced hydrocortisone dose in the treatment of congenital adrenal hyperplasia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(10):3535-3539.
- [26] Charmandari E, Calis K A, Keil M F, et al. Flutamide decreases cortisol clearance in patients with congenital adrenal hyperplasia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(7):3197-3200.
- [27] Merke D P, Keil M F, Jones J V, et al. Flutamide, testosterone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(3):1114-1120.

(本文编辑:任洁)