

## 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

林娟<sup>2</sup>, 马华梅<sup>1</sup>, 李燕虹<sup>1</sup>, 陈红珊<sup>1</sup>, 陈秋莉<sup>1</sup>, 张军<sup>1</sup>, 郭松<sup>1</sup>, 杜敏联<sup>1</sup>  
(中山大学1. 附属第一医院儿科, 广东 广州 510080; 2. 附属第三医院儿科, 广东 广州 510630)

**摘要:**【目的】探讨芳香化酶抑制剂来曲唑对青春早中期男童生殖功能和线性生长的影响。【方法】来曲唑组为43例预测成年身高受损的青春早中期男孩,口服来曲唑1.5 mg/平方米/天,每天不大于2.5 mg。48例青春早中期、未治疗的健康男孩作为对照。比较两组生殖功能和线性生长的各项指标、血清性激素、IGF-1、AMH和Inhibin B水平干预前后的变化。【结果】干预前对照组与来曲唑组年龄、骨龄、观察时间、年龄别身高及骨龄别身高标准差分值(HtSDSCA、HtSDSBA)等生长参数差异均无统计学意义。干预治疗后,来曲唑组与对照组相比,骨龄抑制明显,预测成年身高增加,睾丸容积增大明显,且BMI增加,差异均有显著性( $P$ 值分别是0.001、0.018、0.002、0.027)。来曲唑组FSH、 $\Delta$ FSH、LH、 $\Delta$ LH、T、 $\Delta$ T、水平显著高于对照组( $P$ 值均 $<0.001$ ),E2、 $\Delta$ E2则低于对照组( $P$ 值分别为0.043、0.033)。17例对照组和13例来曲唑组干预前、后血清AMH和Inhibin B检测,干预后对照组AMH呈递减趋势,而来曲唑组血清AMH有上升趋势, $\Delta$ AMH对照组与来曲唑组比较差异有显著性( $P<0.001$ );两组INHB干预后均有不同程度的上升, $\Delta$ INHB对照组较来曲唑组上升明显,但差异无统计学意义( $P=0.517$ )。【结论】来曲唑可减小E2对骨骼的作用,延迟骨龄,改善终身高,促进青春期男童线性生长,同时促进青春期男童的第二性征及性腺发育,且治疗时间越长,促生长效果越明显;在生殖功能方面,来曲唑可能对睾丸Sertoli细胞的发育成熟起抑制作用,值得进一步研究。

**关键词:**来曲唑;青春早中期男童;生殖功能;线性生长

**中图分类号:**R725.8 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2018)03-0386-07

## Effect of Letrozole on the Reproductive Function and Linear Growth in the Early and Mid Puberty Boys

LIN Juan<sup>2</sup>, MA Hua-mei<sup>1</sup>, LI Yan-hong<sup>1</sup>, CHEN Hong-shan<sup>1</sup>, CHEN Qiu-li<sup>1</sup>, ZHANG Jun<sup>1</sup>,  
GUO Song<sup>1</sup>, DU Min-lian<sup>1</sup>

(1. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China;  
2. Department of Pediatrics, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, China)

Corresponding to: MA Hua-mei, E-mail: huameima@163.com

**Abstract:** 【Objective】 To investigate the effect of letrozole on the reproductive function and linear growth in the early and mid pubertal boys. 【Methods】 43 early and middle pubertal boy with seriously damaged predict adult height, treated with letrozole 1.5 mg/m<sup>2</sup>/d Po ( $\geq 2.5$ mg/d) were enrolled as treatment group. 48 cases of healthy pubertal boys were enrolled as control. Growth parameters, sex hormone profiles, IGF-1, AMH and Inhibin B (INHB) were elevated at the beginning and after letrozole treatment. 【Results】 At baseline, no significant differences appeared in age, bone age, observation time, height for chronological age, height for bone age, midparental target height, BMI, or testis volume between two groups. After intervention, treatment group of bone age delayed, predict adult height increased, testicular volume increased and BMI increased compared with the control group ( $P=0.001$ , 0.018, 0.002, and 0.027, respectively). The serum FSH,  $\Delta$ FSH, LH,  $\Delta$ LH, LH/FSH, T, and  $\Delta$ T in the treatment groups were much higher (all  $P<0.001$ ), while the serum E2 and  $\Delta$ E2 levels were obviously lower than the control group ( $P=0.043$  and  $P=0.033$ , respectively). 17

收稿日期:2017-10-11

基金项目:广东省自然科学基金博士启动(07300919)

作者简介:林娟,硕士,住院医师,E-mail:993471575@qq.com;马华梅,通信作者,博士,主任医师,E-mail:huameima@163.com

cases of control group and 13 cases of treatment group had serum AMH, INHB level tested before and after letrozole treatment. Serum AMH level in the control group appeared with a decreasing trend with the progress of puberty, while the treatment group showed the opposite tendency. And the  $\Delta$  AMH was significant difference between control group and treatment group ( $P < 0.001$ ). The serum INHB in the two groups increased in varying degrees after the intervention, the INHB level in control group increased more than the treatment group, but the difference was not statistically significant ( $P = 0.517$ ). [Conclusion] Letrozole treatment can elevated levels of serum T with E2 reduce, bone age delay, predict adult height improved, and can obviously promote the secondary sex characters development in adolescent boys. And the longer letrozole treatment time, the more obvious growth effect. As to the reproductive function, letrozole may have inhibitory effect on testis maturity and cannot deny testis sertoli cells function affected with letrozole exposure.

**Key words:** letrozole; early and mid puberty boys; reproductive function; linear growth

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(3): 386-392]

雌激素合成抑制剂来曲唑是一种强效的选择性、第三代、非甾体类芳香化酶抑制剂,通过竞争性与P450酶的亚单位血红素相结合,起到抑制芳香化酶的作用,最终导致内源性雌激素的合成降低。目前主要作为辅助药物治疗绝经后早期乳腺癌。因其具有选择性和可逆性,能有效的阻断雄烯二酮和睾酮向雌激素的转化,降低雌激素水平。在儿科领域被用于家族性男性限性早熟、身材矮小但骨龄超前(如特发性矮小)、男性化型先天性肾上腺皮质增生症和McCune-Albright综合征等疾病<sup>[1-2]</sup>,达到抑制骨龄、改善成年身高的目的。然而,迄今为止,来曲唑对儿童和青少年生殖功能和骨骼生长方面的影响尚未明确。本研究以青春早中期的男孩为研究对象,探讨来曲唑对青春早(中)期男童生殖功能和线性生长的影响,为来曲唑在儿童的临床应用提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 对象

2011年9月至2016年2月在中山大学附属第一医院儿童生长发育中心就诊,性腺轴功能正常的青春早中期男孩(包括体质性青春发育延迟和特发性矮小患儿),骨龄均大于11.5岁,预测成年身高受损,属于成年矮身材范围,预测成年身高标准差分值(predicted adult height stander deviation score, PAHSDS) $< -2$ 或未达遗传靶身高范围,按遗传靶身高的预测成年身高标准差分值(predicted adult height stander deviation score for target height, PAHSDS<sub>TH</sub>) $< -1$ 纳为治疗组。治疗方案予每天每平

方米体表面积口服来曲唑1.5 mg,一天总量不大于2.5 mg,均愿意进行治疗及签署知情同意书。同期观察本中心未经来曲唑及其他促生长药物干预的青春早中期健康男孩为对照组。青春早中期的定义儿童下丘脑垂体性腺轴启动发动,4 mL $\leq$ 睾丸容积 $< 20$  mL<sup>[3]</sup>。排除内分泌、遗传代谢性疾病引起的矮身材及可能影响促性腺激素分泌的疾病及药物(如先天性肾上腺皮质增生症21羟化酶缺乏、家族性男性限性早熟,服用司坦唑醇等)。根据患儿服用来曲唑治疗时间长短划分为以下三组:短时间组( $\geq 3$ 月, $< 6$ 月);中时间组( $\geq 6$ 月, $< 12$ 月);长时间组( $\geq 12$ 月, $< 18$ 月)。对照短时间组(观察 $\geq 3$ 月, $< 6$ 月),对照中时间组(观察 $\geq 6$ 月, $< 12$ 月),对照长时间组(观察 $\geq 12$ 月, $< 18$ 月)。

### 1.2 病史收集及随诊

详细询问病史,接触史(食物、服药,外用等)、家族史(青春发育、男性乳房发育)。随诊:如身高、体质量、性征发育,有无痤疮、变声、阴毛发育等改变,睾丸体积按Prader Orchidometer量具测定, $\geq 4$  mL为青春期开始<sup>[3]</sup>,睾丸及阴毛发育按Tanner分期。监测:分别于治疗开始时、每6个月末及治疗末检测血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、睾酮(T)、雌二醇(E<sub>2</sub>)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS),雄烯二酮( $\Delta 4$ -A)、17羟孕酮(17OHP)、胰岛素生长因子1(IGF-1)、抗苗勒管因子(AMH)、抑制素B(INHB)浓度;行左手腕正位X线照片了解骨龄。采用GP法评定骨龄<sup>[4]</sup>。成年身高预测采用生长曲线法:按骨龄的实际身高标准差分值(HtSDSBA)为预测成年身高的标准差分值(PAHSDS)来换算,表示为预测成年身高

(PAH)曲线。身高正常值以1995年中国城区男女儿童体格发育衡量表为标准,计算按年龄的身高标准差积分(HtSDSCA)、按骨龄的身高标准差积分。IGF-1正常值以Genital Tanner分期为标准,计算不同Genital Tanner分期的IGF-1标准差积分参考中山一院参考值范围<sup>[5]</sup>。

### 1.3 血样检测

空腹8 h于次日清晨采静脉血,分离血清。采用ABBOTT i2000型自动免疫分析仪检测FSH、LH、E<sub>2</sub>、T、DHEAS。使用DPC Immulite 2000型自动发光免疫分析仪检测 $\Delta$ 4-A和IGF-1。采用抗AMH ELISA试剂盒和抗INHB ELISA试剂盒分别酶联免疫吸附测定AMH和INHB水平。AMH试剂盒检测样本浓度在0.06~18.0 ng/mL范围内,灵敏度 $\geq$ 0.06 ng/mL;INHB试剂盒检测样本浓度在10~500 pg/mL范围内,灵敏度 $\geq$ 10 pg/mL。所有标本同批检测。上述检测均使用配套的试剂、定标液和质控品。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件进行分析。计量资料数据均值:正态分布资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )

表示,非正态分布资料用中位数M(四分位数)表示。计量资料比较:样本总体正态分布且方差齐,采用 $t$ 检验;样本总体非正态分布,采用秩和检验;正态性检验采取Shapiro-Wilk检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

随诊间隔( $0.55 \pm 0.23$ )年,随诊时间( $1.47 \pm 0.71$ )年。入选对照组48例,包括正常青春期评估者25例,体制性生长延迟者23例,年龄( $12.92 \pm 1.10$ )岁,睾丸容积4~15 mL。入选来曲唑组43例,包括体制性生长延迟25例和特发性矮小18例,年龄( $12.74 \pm 1.51$ )岁,睾丸容积4~15 mL。按治疗时间划分:短时间对照组与来曲唑组各15例;中时间对照组17例,来曲唑组14例;长时间对照组16例,来曲唑组14例。

总体对照组与来曲唑组干预治疗前年龄、骨龄、观察时间、HtSDSCA、HtSDSBA、HtSDSTH、BMI和睾丸容积差异均无统计学意义(表1)。

表1 总体对照组与来曲唑组一般资料比较

Table 1 The growth parameters and testicular volume between Lz group and control group

	Control( $n=48$ )	Lz( $n=43$ )	$t$	$P^{1)}$
Age/years	$12.92 \pm 1.10$	$12.74 \pm 1.51$	0.655	0.514
Bone Age/years	$11.83 \pm 1.63$	$12.32 \pm 0.90$	1.747	0.084
Time/months	$9.14 \pm 4.41$	$8.63 \pm 4.65$	0.537	0.593
HtSDS <sub>CA</sub>	$-1.91 \pm 1.02$	$-1.62 \pm 1.20$	1.246	0.216
HtSDS <sub>BA</sub>	$-1.21 \pm 1.22$	$-1.34 \pm 0.52$	0.648	0.519
HtSDS <sub>TH</sub>	$-0.78 \pm 0.73$	$-0.84 \pm 0.53$	0.444	0.658
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	$17.52 \pm 2.82$	$17.85 \pm 2.34$	0.603	0.548
Testicular Volume/mL	$7.55 \pm 3.24$	$8.72 \pm 3.92$	1.558	0.123

Lz: letrozole; BMI: body mass index; All data were shown as mean  $\pm$  SD; 1) Independent samplet test

### 2.2 来曲唑干预对青春期男童线性生长指标及睾丸容积的影响

与对照组相比,来曲唑干预治疗后,骨龄抑制明显( $P=0.001$ ),预测成年身高增加( $P=0.018$ ),且睾丸容积增大明显( $P=0.002$ ),BMI增加( $P=0.027$ ),而身高增长速度、IGF-1水平差异无统计学意义(表2)。

### 2.3 来曲唑组治疗对青春期男童前后性腺轴激

### 素、AMH和INHB的影响

总体对照组与来曲唑组干预治疗前血清FSH、LH、T、E<sub>2</sub>差异无统计学意义。干预治疗后,来曲唑组FSH、 $\Delta$ FSH、LH、 $\Delta$ LH、T、 $\Delta$ T、水平显著高于对照组( $P$ 值均 $<0.001$ ),E<sub>2</sub>、 $\Delta$ E<sub>2</sub>则低于对照组( $P$ 值分别为0.043和0.033;表3)。而总体对照组与来曲唑组干预治疗前、后血清IGF-1 SDS差异无统计学意义。

表2 对照组与来曲唑组线性生长指标及睾丸容积改变

Table 2 The growth parameters and testicular volume between Lz and control group

	Control (n=48)	Lz (n=43)	t	P <sup>1)</sup>
Height growth rate/(cm/year)	10.14±2.25	10.13±4.35	0.014	0.989
△BA/△CA	1.13±0.92	0.64±0.32	3.316	0.001
△HtSDS <sub>CA</sub>	0.36±0.37	0.43±0.53	0.734	0.463
△HtSDS <sub>BA</sub>	0.48±0.76	0.64±0.54	1.145	0.255
△Testicular Volume/mL	4.64±3.33	7.23±4.26	3.249	0.002
△PAH/cm	2.65±4.40	4.55±2.83	2.418	0.018
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	17.65±3.31	18.98± 2.14	2.247	0.027
IGF-1/(ng/mL)	292.04±103.62	335.85±130.96	1.778	0.079
IGF-1 SDS	-0.53±0.97	-0.25±1.14	1.266	0.209

Lz: letrozole; BMI: body mass index; All data were shown as mean ± SD; 1) Independent sample T test

表3 对照组与来曲唑组干预治疗前、后性腺轴激素浓度改变

Table 3 The hormone profile between Lz-treated groups and control groups

		Control	Lz	Z	P <sup>1)</sup>
FSH/(U/L)	Before	2.82 (2.20~4.41) (n=36)	3.43 (2.44~4.72) (n=39)	-0.917	0.359
	After	3.25 (2.24~4.55) (n=31)	6.54 (4.76~8.73) (n=41)	-5.000	<0.001
△FSH/(U/L)		0.46 (-0.67~1.55) (n=26)	3.43 (1.82~5.03) (n=38)	-4.593	<0.001
LH/(U/L)	Before	1.64 (0.90~2.23) (n=36)	1.35 (0.85~2.67) (n=31)	-0.220	0.826
	After	1.63 (1.11~2.40) (n=39)	4.57 (3.23~7.07) (n=40)	-6.394	<0.001
△LH/(U/L)		0.24 (-0.63~0.77) (n=25)	3.07 (1.45~5.18) (n=38)	-4.868	<0.001
T/ng/mL	Before	1.05 (0.56~1.68) (n=41)	1.13 (0.72~2.46) (n=41)	-1.763	0.078
	After	1.94 (1.06~3.47) (n=35)	8.58 (6.98~12.87) (n=41)	-6.425	<0.001
△T/ng/mL		3.17 (1.32~6.45) (n=33)	24.95 (13.91~38.23) (n=39)	-6.261	<0.001
E2/pg/mL	Before	10.05 (10.03~18.25) (n=33)	10.05 (10.01~16.56) (n=36)	-0.320	0.749
	After	14.77 (10.08~30.56) (n=18)	10.07 (10.04~18.07) (n=31)	-2.021	0.043
△E2/pg/mL		3.57 (0.15~15.56) (n=17)	0.32 (-5.04~7.05) (n=27)	-2.134	0.033

All data were shown as Median (Quantile); 1) Two independent sample rank sum test

48例对照组有17例干预前后分别检测AMH、INHB水平;43例来曲唑组患儿有13例干预前后分别检测AMH、INHB水平。对照组与来曲唑组经干预后,对照组血清AMH明显下降,而来曲唑组血清AMH有上升趋势,△AMH对照组与来曲唑组比较差异有显著性( $P<0.001$ )。相反,两组INHB干预后均有不同程度的上升,△INHB对照组较来曲唑组上升明显,但差异无统计学意义( $P=0.517$ ;表4)。干预后对照组随着睾丸容积、睾酮值的增加,AMH值逐渐下降,以睾酮值增加时AMH值下降趋势尤为明显;而来曲唑组随着睾丸容积、睾酮值的增加,AMH值下降较对照组有所延迟,以睾酮值增加时AMH值下降延迟明显

(图1)。

## 2.4 不同青春期男童来曲唑治疗时间的分层分析

短时间组干预后的对照组与来曲唑组身高增长速度、△HtSDSCA差异无统计学意义。中时间组、长时间组骨龄进展减慢,来曲唑中时间组△BA/△CA(0.58±0.40)与对照组(1.14±1.03)比较,差异有统计学趋势( $P=0.058$ ),来曲唑长时间组△BA/△CA(0.72±0.34)与对照组(1.20±0.95)差异亦有统计学趋势( $P=0.086$ )。同理,中时间组与长时间组干预后来曲唑组较对照组PAH有统计学差异( $P$ 值分别为<0.001,<0.001;图2)。

来曲唑短时间组睾丸容积(5.42±2.83)mL与

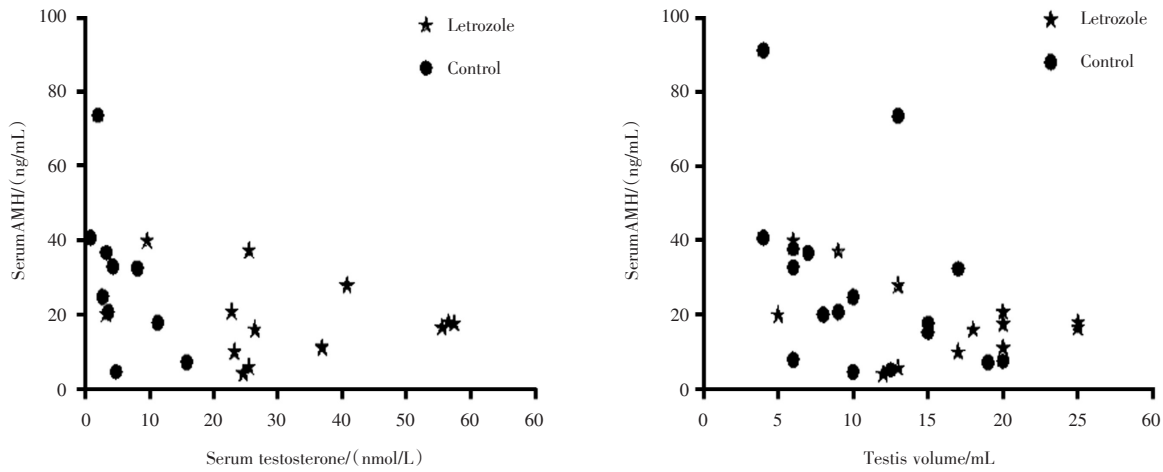


图1 干预后对照组与来曲唑组 AMH 值与睾酮值、睾丸容积变化

Fig.1 Serum AMH with the change of serum testosterone and testicular volume after intervention

表4 来曲唑组与对照组 AMH、INHB 血清水平变化

Table 4 The serum AMH, INHB change of treatment groups and control groups

	Lz(n=13)		Control(n=17)		Z	P <sup>1)</sup>
	M	Quantile	M	Quantile		
ΔAMH/(ng/mL)	3.00	0.36~11.67	-4.85	-35.10~-0.24	-3.578	<0.001
ΔAMH/(ng/mL) per month	0.24	0.05~0.78	-1.83	-7.02~-0.14	-3.620	<0.001
ΔINHB/(pg/mL)	27.85	16.34~60.97	44.12	20.03~80.81	-0.649	0.517
ΔINHB/(pg/mL) per month	3.26	1.34~9.36	5.64	1.74~8.16	-0.607	0.544

M: Median; 1) Two independent sample rank sum test

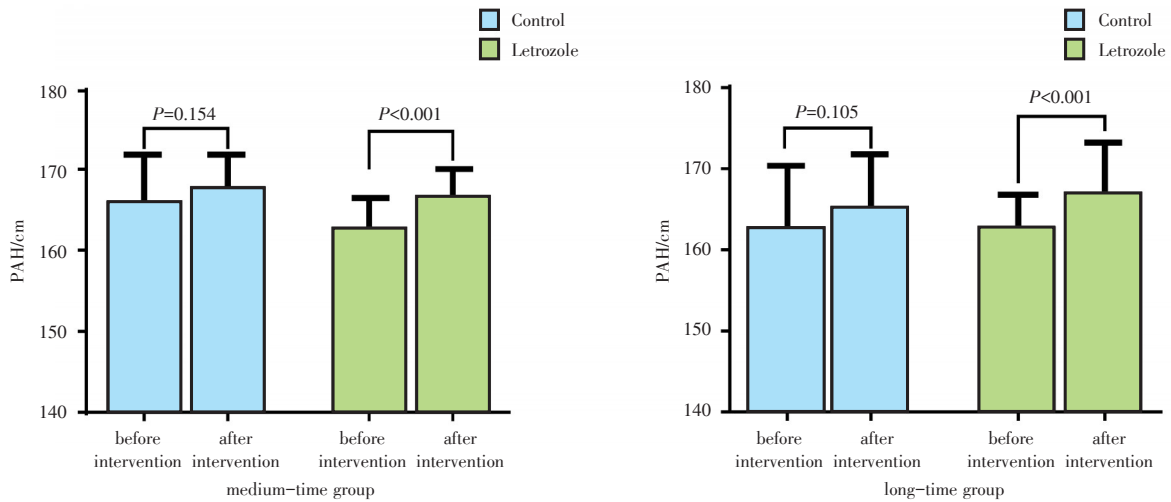


图2 中时间组、长时间组 PAH 治疗前后比较

Fig.2 The PAH of medium-time and long-time group

对照组(3.28±2.80)mL相比,睾丸容积增大明显(P=0.047),且外生殖器成熟加快(P=0.013);同理,来曲唑中时间组睾丸容积(7.73±4.10)mL与对照组(5.20±2.02)mL比较,睾丸容积亦增大(P=

0.045),外生殖器成熟显著加快(P=0.001)。长时间组来曲唑组睾丸容积变化(8.94±4.13)mL与对照组(6.41±3.97)mL相似(P=0.112),外生殖器成熟较对照组有增加趋势(P=0.052)。

### 3 讨论

研究发现长期摄入来曲唑的雄性SD大鼠,循环及睾丸内E2水平下降,曲细精管和间质组织改变;此外活性芳香化酶在胎儿性腺发育中起重要作用,芳香化酶缺乏的成年雌性小鼠无第二性征发育、卵巢功能低下。然而来曲唑在儿童中应用的安全性目前尚不明确,因此来曲唑对青春期儿童生殖功能的影响值得关注。本研究通过临床病例研究,探讨选择性芳香化酶抑制剂来曲唑对青春早中期男童线性生长与生殖功能的近期影响。

来曲唑在儿科中的应用发现,对外周性早熟:如McCune-Albright、CAH患儿,可抑制骨龄、改善成年身高;对青春期矮小男孩,可抑制骨龄同时形成高睾酮水平直接作用于生长板促进线性生长,改善成年身高。一项随机、双盲研究中,研究对象为9至14.5岁特发性矮小的患儿,来曲唑组给予来曲唑每天口服2.5 mg,观察2年,结果显示来曲唑来曲唑组患儿骨龄增长较安慰剂组患儿缓慢,终身高较安慰剂组患儿增加<sup>[6]</sup>。本研究结果显示来曲唑短期治疗改善身高效果不显著,中、长时间治疗骨龄抑制较为明显,预测成年身高改善,实现骨龄对年龄的追赶,说明来曲唑改善青春期男孩成年身高需要足够的疗程;另本研究结果提示来曲唑干预后的患儿BMI有明显增加,与高雄激素血症促进外周蛋白合成作用密不可分。骨骺融合反映了雌激素的作用<sup>[7]</sup>,来曲唑通过抑制芳香化酶阻断睾酮向雌激素的转化,减小E2对骨骼的作用,延迟骨龄,改善终身高,促进青春期男童线性生长。

有研究发现来曲唑治疗促进男性睾丸、阴茎发育,而长期治疗此效应减弱,来曲唑治疗产生的高睾酮水平促进睾丸阴茎发育<sup>[8]</sup>。本研究处理组患儿经来曲唑治疗后,短时间组与中时间组睾丸容积均明显增大,其Genital stage成熟期较相应对照组明显增加,有近一半患儿进入G4~5期,而长时间组的处理组睾丸容积变化与对照组相似;同时来曲唑来曲唑组有30%出现阴毛发育加速,2个出现颜面痤疮。第二性征的改变属于长期、缓慢进展改变的,因此本文认为患儿第二性征的改变,主要是由于治疗引起。提示来曲唑治疗可加速第二性征进展,同时引起外周雄激素效应。

基础FSH、LH、T水平可以间接反映睾酮和精子的发生,本研究结果显示各时间组干预后来曲唑组患儿血清T、FSH、LH、LH/FSH水平均较相应对照组显著升高。血清E2水平仅见长时间来曲唑组较对照组显著降低,可见长期应用来曲唑可使E2水平显著低于正常同龄儿。产生这种效应可能与来曲唑抑制芳香化酶活性阻断睾酮向雌激素的转化,导致内源性雄激素聚积效应;在中枢,机体内雌激素的降低解除了其对下丘脑/垂体的负反馈作用,使内源性促性腺激素分泌增加,促进睾丸发育<sup>[9-10]</sup>。与我们研究结果相似的,来曲唑对雌性大鼠研究发现:血清LH、LH/FSH比值异常升高,促进卵泡内膜细胞以及间质细胞合成过多雄激素,导致窦卵泡募集亢进,最后卵泡发育停滞,可成功诱导多囊卵巢模型。我们的研究结果证实来曲唑在儿童中应用可引起血清T、FSH、LH、LH/FSH水平显著增高,长期应用可明显降低雌二醇水平。

青春早中期应用来曲唑导致的高睾酮血症理论上缩短了此时期不成熟的sertoli细胞的增殖时间。虽然来曲唑导致的睾丸内高睾酮水平是否会导致男性sertoli细胞数量的减少,低E2水平是否影响睾丸的发育,均尚属未知;然而,有研究发现芳香化酶缺乏的成年男性精子生成和精子动力均受抑制<sup>[11-12]</sup>。长期摄入来曲唑的雄性成年大鼠,激素失衡导致睾丸的形态异常<sup>[13]</sup>,围青春期大鼠应用芳香化酶抑制剂导致sertoli细胞的减少<sup>[14]</sup>。来曲唑治疗的雄猴精子数和活力均下降<sup>[15]</sup>。血清AMH、INHB水平可直接反映睾丸功能和生精上皮状态,是评价精子发生状态的血清学标志物<sup>[16]</sup>。本研究通过ELISA方法对17例对照组、13例来曲唑组进行血清AMH、INHB水平检测,结果显示,青春早中期男孩服用来曲唑后,血清AMH、INHB有上升趋势。来曲唑组AMH变化趋势与正常AMH变化趋势相悖,来曲唑组INHB变化趋势与正常INHB变化趋势一致。对照组血清AMH水平呈递减趋势,与国内外报道<sup>[17]</sup>相符,而来曲唑组AMH值随着睾丸容积、睾酮值的增加,其下降较对照组明显延迟。 $\Delta$ INHB对照组较来曲唑组上升幅度大,虽然差异无统计学意义。提示来曲唑可能对睾丸sertoli细胞的发育成熟起抑制作用。

综上,来曲唑可减小E2对骨骼的作用,延迟骨龄,改善终身高,促进青春期男童线性生长,同

时促进青春期男童的第二性征及性腺发育,且治疗时间越长,促生长效果越明显;在生殖功能方

面,来曲唑可能对睾丸 sertoli 细胞的发育成熟起抑制作用,值得进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] Wit JM, Hero M, Nunez SB. Aromatase inhibitors in pediatrics [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 8(3): 135-147.
- [2] Shulman DI, Francis GL, Palmert MR, et al. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and adolescent development [J]. *Pediatrics*, 2008, 121(4): e975-983.
- [3] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组青春发育调查研究协作组. 中国九大城市男孩睾丸发育、阴毛发育和首次遗精年龄调查 [J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(6): 418-424.
- The Pubertal Study Group of the Subspecialty Group of Endocrinologic HaMD, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Testis volume, pubic hair development and spermarcheal age in urban Chinese boys [J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2010, 48(6): 418-424.
- [4] Carel JC, Lahlou N, Roger M, et al. Precocious puberty and statural growth [J]. *Hum Reprod Update*, 2004, 10(2): 135-147.
- [5] 李燕虹, 杜敏联, 马华梅, 等. 吡啶斯的明与左旋多巴联合激发试验对儿童生长激素缺乏症的诊断价值 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2004, 20(3): 227-230.
- Li YH, Du ML, Ma HM, et al. Diagnostic value of provocative test by pyridostigmine combined with levodopa for growth hormone deficiency in children [J]. *Chin J Endocrinol Metabol*, 2004, 20(3): 227-230.
- [6] McGrath N, O'Grady MJ. Aromatase inhibitors for short stature in male children and adolescents [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 10(10): Cd010888.
- [7] Andrade AC, Jee YH, Nilsson O. New genetic diagnoses of short stature provide insights into local regulation of childhood growth [J]. *Horm Res Paediatr*, 2017, 88(1): 22-37.
- [8] Wickman S, Sipila 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.
- [9] Kuba S, Ishida M, Oikawa M, et al. Aromatase inhibitors with or without luteinizing hormone-releasing hormone agonist for metastatic male breast cancer: Report of four cases and review of the literature [J]. *Breast Cancer*, 2016, 23(6): 945-949.
- [10] Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: From a poor ovarian response to a low prognosis concept [J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(6): 1452-1453.
- [11] Rochira V, Granata AR, Madeo B, et al. Estrogens in males: What have we learned in the last 10 years? [J]. *Asian J Androl*, 2005, 7(1): 3-20.
- [12] Rochira V, Carani C. Aromatase deficiency in men: A clinical perspective [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2009, 5(10): 559-568.
- [13] Pilutin A, Misiakiewicz-Has K, Kolasa A, et al. The immunoexpression of androgen receptor, estrogen receptors alpha and beta, vanilloid type 1 receptor and cytochrome p450 aromatase in rats testis chronically treated with letrozole, an aromatase inhibitor [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2014, 52(3): 206-217.
- [14] Cappon GD, Chapin RE, Hurtt ME, 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.
- [15] Wit JM, Oostdijk W. Novel approaches to short stature therapy [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015, 29(3): 353-366.
- [16] Zhu YT, Luo C, Li Y, et al. Differences and similarities between extremely severe oligozoospermia and cryptozoospermia in intracytoplasmic sperm injection [J]. *Asian J Androl*, 2016, 18(6): 904-907.
- [17] Hero M, Tommiska J, Vaaralahti K, et al. Circulating antimullerian hormone levels in boys decline during early puberty and correlate with inhibin B [J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(5): 1242-1247.

(编辑 王晓鹰)