

GnRHa联合rhGH改善中枢性性早熟女童身高的研究进展

张佳宁¹, 汪治华^{2*}

¹西安医学院研工部, 陕西 西安

²西安市儿童医院内分泌遗传代谢科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年8月23日; 录用日期: 2025年9月17日; 发布日期: 2025年9月24日

摘要

中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)是一种常见的儿童内分泌疾病, 女孩发病率显著多于男孩。目前, 促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone analogues, GnRHa)仍是治疗CCP的首选用药, 但其受多种因素影响可能对改善CPP女童的身高获益低于预期。GnRHa联合重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)治疗是增加身高获益的备选方案。本文进一步分析近年来关于联合用药的研究, 以期指导临床用药, 帮助CPP女童实现更理想的身高获益。

关键词

中枢性性早熟, 促性腺激素释放激素类似物, 重组人生长激素, 女童, 身高

Research Progress on GnRHa Combined with rhGH in Improving Height of Girls with Central Precocious Puberty

Jianing Zhang¹, Zhihua Wang^{2*}

¹Research and Engineering Department of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Xi'an Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: August 23rd, 2025; accepted: September 17th, 2025; published: September 24th, 2025

Abstract

Central precocious puberty (CPP) is a common endocrine disorder in children, with a significantly

*通讯作者。

文章引用: 张佳宁, 汪治华. GnRHa 联合 rhGH 改善中枢性性早熟女童身高的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(5): 130-136. DOI: 10.12677/jcpm.2025.45470

higher incidence in girls than in boys. Currently, gonadotropin-releasing hormone analogues (GnRHa) remain the first-line drug for the treatment of CPP; however, affected by a variety of factors, their effectiveness in improving the height of girls with CPP may be lower than expected. The combined treatment of GnRHa with recombinant human growth hormone (rhGH) is an alternative option to enhance height benefits. This article further analyzes recent studies on this combined medication regimen, aiming to provide guidance for clinical drug use and help girls with CPP achieve more optimal height outcomes.

Keywords

Central Precocious Puberty, Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues, Recombinant Human Growth Hormone, Girls, Height

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

CCP 是指下丘脑 - 垂体 - 性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPGA)提前激活的一类儿科疾病, 促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)及性激素增加促使儿童出现第二性征、内外生殖器发育, 女童表现为 7.5 岁前乳房发育或 10.0 岁前月经初潮, 同时骨骺加速成熟造成年终身高(final adult height, FAH)受损[1]。目前, 我国儿童超重及肥胖率不断增加导致性早熟的发病率随之逐渐增高, 北京一项大样本横断面研究报道女童和男童性早熟发病率分别为 5.93%、0.87%, 而性早熟患儿中 CPP 占据绝大部分, 且 CPP 女童明显多于男童, 男女比例约为 1:10~20 [1]-[4]。

治疗 CPP 的首选用药是 GnRHa, 但 GnRHa 对改善 CPP 女童的身高获益不一定都有帮助。近 30 年来有研究应用 GnRHa 联合 rhGH 促进 CPP 女童的身高追赶, 并取得了一定成果, 但 2022 国内专家共识指出不推荐常规联合用药, 强调权衡利弊再决定是否联合 rhGH 且定期监测生长发育是必要的[1]。本文对近年来 GnRHa 联合 rhGH 改善 CPP 女童身高的研究进展进行综述, 以期为 CPP 女童的治疗提供个性化方案。

2. GnRHa 治疗 CPP 的指征及现状

CPP 治疗的主要目标是改善患儿的 FAH, 国内专家共识及美国专家建议出现以下情况可考虑 GnRHa 治疗: (1) 根据骨龄预测成年身高(predicted adult height, PAH)严重受损, 已达到矮小症的诊断标准[低于 P3 或低于-2 SDS (同性别、同年龄的人群)]; (2) 出现性发育, 但性发育进程及骨骼成熟超过线性生长速度, 并可能影响 FAH; (3) 出现与 CPP 直接相关的心理行为问题[1] [5] [6]。此外, 若 CPP 女童的 PAH 不受损, 且没有相关心理问题也无需治疗, 但定期复查是必要的, 出现骨骺加速成熟及 PAH 受损时可考虑治疗。自 1980 年中期 GnRHa 被应用于治疗 CPP 以来, 常年的用药经验和临床研究表明, GnRHa 对改善 CPP 女童的身高具有相对确切的疗效。Meta 分析发现 CPP 女童应用 GnRHa 后, FAH 及身高获益(FAH-PAH 前)均优于未治疗组[7], 但研究者也有不同观点, 研究发现 CPP 女童开始应用 GnRHa 治疗时, <6 岁的身高获益最显著、6~8 岁的个体差异化大、>8 岁的没有明显改善, 甚至可能会低于遗传靶身高[8] [9]。这是因为影响 GnRHa 疗效的因素众多, 主要与年龄、骨龄及骨龄进展、生长速率(growth velocity, GV)、身高受损程度、遗传靶身高等因素相关, 疗效因人而异。因此部分 CPP 女童应用 GnRHa 治疗的疗效不佳时, 联合 rhGH 逐渐成为了备选方案。

3. GnRHa 与 rhGH 作用机制

GnRHa 与垂体前叶促性腺细胞的 GnRH 受体结合, 一过性使促性腺激素释放增多(点火效应), 随后受体发生下降调节, 抑制 HPGA 轴, 降低促性腺激素及雌激素浓度、从而抑制性发育、延缓骨骺成熟、延长生长时间以改善 FAH [10]。rhGH 可直接作用于骨骺端生长板上的软骨细胞前体, 促进骨细胞分化, 同时间接经过 GH-IGF-1 轴对骨骼生长起到调控作用[11], 其与内源性生长激素(growth hormone, GH)有相似的作用, 在机体分泌 GH 时仍能提高胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)水平以促进生长。GnRHa 能延长生长时间, rhGH 能提高 GV, 理论上两者联合能促进 CPP 女童身高增长。

4. 两种方案身高获益的结局

PAH 是以骨龄来预测 FAH 的方法, 多数研究以此作为结局指标, 身高获益以治疗前后的 PAH 差值来表示。长达三年的研究表明联合组的预测身高获益较单用 GnRHa 组显著, 提示联合治疗对身高获益有积极意义[12]。荟萃分析也发现联合用药组患儿的预测身高获益优于单用 GnRHa 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$) [13]。GnRHa 治疗期间骨骺加速成熟是暂停的, 停止治疗后又快速恢复, 这对 PAH 的评估十分重要[14], 现有研究中以 PAH 为结局指标时, 其 FAH 是否符合 PAH 不得而知, 因此国内外普遍认为 PAH 并不完全准确。

FAH 是身高获益的金标准, 身高获益以 FAH 及治疗前 PAH 差值来表示, 也有部分研究以近成年终身高(near final adult height, NFAH)(骨龄 ≥ 15 岁或每年身高增长速率 < 1 cm)作为结局指标。综合目前研究来看联合用药较单用 GnRHa 疗效更佳的结论相对确切。荟萃分析发现对 FAH 的总体长期疗效(身高获益 ≥ 5 cm 的个体百分比)而言, 顺序为 GnRHa + rhGH $>$ GnRHa $>$ 未治疗, 不过并不是所有患儿都实现了满意的身高获益[15]。另一项荟萃分析发现联合治疗组的 FAH 超过遗传靶身高(Tht)的比例更高[16]。目前随访至 FAH 的数据较少, 且受多种因素影响, 个体差异化大, 截至目前报告身高获益在 2.0~10.0 cm 不等, 亦有韩国报道两种方案的 FAH 相比无明显差异[17]。

5. GnRHa 联合 rhGH 治疗

近年来, GnRHa 联合 rhGH 治疗在不同类型的 CPP 女童进行了相关临床研究。

5.1. GV 下降时应用联合治疗可增加身高获益

GnRHa 治疗时出现 GV 下降的现象较为普遍[18], 部分患儿可能出现 GV 过度下降(< 4 cm/年)而影响 FAH。其原因可能与“点火效应”后续规律使用 GnRHa 使垂体细胞产生耐受机制, 抑制促性腺激素分泌, 性激素水平下降导致 GH 和 IGF-1 的水平降低, 从而使 GV 逐渐下降[5]。此外, GnRHa 会破坏正常的生长板, 加速生长板的钙化可能也是生长减缓的原因[19]。研究表明单用 GnRHa 治疗时第 2 年、第 3 年的 GV 相比于第 1 年明显降低($P < 0.05$) [12]。一项长达六年随访研究观察到单用 GnRHa 治疗时 GV 和生长速率标准差(GV SDS)在第 1 年处于正常范围内, 第 2 年之后 58% 的 CPP 患儿出现 GV 下降到低于 -1 SDS, 32% 的患儿 GV 从未下降到 -1 SDS 以下[20]。总之, rhGH 可改善单用 GnRHa 治疗期间 GH 和 IGF-1 水平的降低, 弥补 GnRHa 限制骨生长的不足以保证 GV [21], 但具体机制尚不明确。

临床上常常将 GnRHa 治疗期间 GV 过度下降作为联合 rhGH 的适应症。对于 GV 下降时联合 rhGH 的时机有学者建议 GnRHa 治疗期间出现 $GV < 4$ cm/年, 可考虑联合 rhGH 治疗[22]。研究显示, 在 GnRHa 治疗后生长迟缓(连续 3 个月 $GV < 0.4 \sim 0.5$ cm/月或 $GV < 5$ cm/年)的女孩中联合治疗组的身高获益(FAH-PAH 前)优于单用 GnRHa 组[(10.69 ± 5.73 cm) (7.42 ± 5.76 cm) ($P < 0.05$)], 表明 CPP 女童在出现 GV 下降时, 联合用药身高获益明显优于单用 GnRHa ($P < 0.05$) [23]。在 GnRHa 治疗后 $GV < -1$ SDS 的患儿中联

用 rhGH 时, 其身高获益(FAH-PAH 前)同样优于单用 GnRHa 组和未治疗组, 未治疗组仅达 Tht, 联合治疗组的遗传身高获益(FAH-Tht)优于单用 GnRHa 组[(4.0 ± 0.5) cm 和 (2.00 ± 0.27) cm, $P < 0.001$] [15], 表明 CPP 女童出现 GV 下降时就基于遗传身高而言, 联合用药对身高获益更有优势。根据现有临床证据, 为避免 FAH 受损, 应用 GnRHa 治疗期间当 $GV < 5$ cm/年时可考虑联合 rhGH 治疗。

5.2. 骨龄偏大时应用联合治疗可增加身高获益

当 CPP 女童的骨龄提前年龄 1 岁或 1 岁以上且以骨龄预测成年身高受损时可考虑应用 GnRHa 治疗。根据我国的儿童、青少年身高体重标准化曲线, 女童的骨龄在 12.5 岁后生长明显减慢, 剩余的生长潜能大约只有 6~8 cm [24], 同时 CPP 女童月经初潮后雌激素大量分泌, 骨骺快速成熟可能影响 FAH, 所以对于这类儿童在联合治疗时骨龄进展速率是评价疗效的关键指标。

一项 CPP 患儿的随机对照研究中, 单用 GnRHa 组(骨龄为 11.65 ± 1.37 岁)和 GnRHa 联合 rhGH 组(骨龄 11.68 ± 1.42 岁)治疗 1 年后骨龄分别为 11.78 ± 1.40 岁和 11.72 ± 1.36 岁($P < 0.05$), PAH 分别为 153.49 ± 4.18 cm 和 158.21 ± 4.16 cm ($P < 0.05$), 表明 GnRHa 治疗能有效延缓骨龄进展速率, 联合 rhGH 可能实现更多身高获益[19]。此前有学者建议骨龄 > 11.5 岁的 CPP 女孩, 如已月经来潮时可直接选择联合治疗[25]。一项将三组骨龄(11.73 ± 0.44)岁的初潮后 CPP 女童均随访至 NFAH 的研究发现未治疗组、GnRHa 组、GnRHa 联合 rhGH 组超过遗传身高的比例分别为 27.37%、40.91%、75%, 超过遗传身高 4 cm 以上的比例分别为 4.55%、18.18%、53.13%, 对身高获益的总体效果($\geq$ 遗传身高 4 cm 的个体百分比)而言, 顺序为 GnRHa + rhGH $>$ GnRHa $>$ 未治疗, 此外应用 GnRHa 治疗一年余后的两组前后骨龄几乎无变化, 骨龄进展速率缓慢使得两组有足够的生长空间, 同时再联合 rhGH 提高 GV, 最终联合治疗组超过遗传身高的比例及身高获益更多[26]。另有研究发现骨龄 ≥ 10 岁但 < 12 岁的 CCP 女童, 联合治疗效果略优于 GnRHa 单用组[NFAH 分别为(157 ± 6 cm 和 157 ± 4 cm)], 差异无统计学意义[27]。根据现有临床证据, 对于骨龄接近 12.5 岁尤其是初潮后的 CPP 女童可以考虑 GnRHa 联合 rhGH 治疗, 部分骨龄接近 12.5 岁的患儿若 GV 无过度下降且当前 PAH 无严重受损也可暂时不联合 rhGH 治疗, 但定期监测是必要的。

5.3. PAH 严重受损时应用联合治疗可增加身高获益

以骨龄计算 $PAH < P3$ 的 CPP 女童应用单用 GnRHa 治疗时身高获益十分有限, 2015 国内专家共识建议此类患儿考虑联合治疗[5]。在 $PAH < P3$ 的患儿中进行超过 3 年的联合治疗显示, 其身高获益(FAH-PAH 前)较单用 GnRHa 显著(9.22 ± 6.03 cm 和 4.72 ± 5.01 cm, $P < 0.001$), 表明对于 $PAH < P3$ 的 CPP 女童联合用药可实现更多身高获益[28]。比利时的多中心回顾性研究将 $PAH < -2.5$ SDS 的 CPP 女孩应用 GnRHa 联合 rhGH 治疗 4 年, 其身高获益(FAH-PAH 前)显著优于单用 GnRHa [12.0 ± 2.6 cm 和 4.2 ± 3.6 cm ($P < 0.001$)], 表明联合用药对 PAH 严重受损的 CPP 女童疗效显著[29]。临床上 $PAH < P3$ 的患儿往往遗传靶身高较低, 联合用药时一方面 GnRHa 能延长生长时间, 另一方面 rhGH 能提高 GV 以患儿追赶身高, 韩国的研究发现对于遗传靶身高较低的 CPP 患儿联合 rhGH 治疗能显著增加其身高获益[30]。因此, 临床建议治疗时 $PAH < P3$ 或 -2 SDS 的 CPP 女童可考虑联合 rhGH 治疗。

综上, 为了改善 CPP 女童的身高获益, 在以下情况时可考虑联合治疗, (1) GnRHa 治疗期间出现 $GV < 5$ cm/年, (2) 骨龄接近 12.5 岁, (3) PAH 严重受损已达到矮小症诊断标准。

6. 联合治疗时期间需关注的问题

GnRHa 治疗期间重点关注的是骨密度及生殖功能, 现有研究表明骨密度 Z 评分在治疗期间会下降, 停药后骨密度会恢复, 月经不规则及排卵功能异常也可在停药后恢复正常, 截至目前尚未发现远期不良

反应[14] [31]。rhGH 治疗期间可出现甲功异常、糖耐量异常等, 停药后均可恢复。联合用药期间两药的不良反应均可能出现, 同时注射部位可能出现局部疼痛、红肿、瘙痒及硬结等, 但这些对患儿的总体疗效并无严重影响。此外, 儿童体内脂肪组织增多可影响性激素代谢[32], 体质量控制通过合理均衡饮食、积极运动和充足睡眠的生活方式干预, 减少体内脂肪堆积从而降低雌激素浓度以延缓骨骼成熟, 可帮助提高联合用药的疗效。研究发现 CPP 女童在 GnRHa 联合 rhGH 治疗的基础上实施体质量管理 1 年后, 试验组的 PAH、GV 及 BMI 均优于对照组($P > 0.05$) [33]。

CPP 女童应用 GnRHa 联合 rhGH 治疗期间需每 3 月定期复查, (1) 身高获益相关指标: 骨龄的身高标准差、PAH、GV、每 6 个月复查左手 X 线片; (2) 生长发育相关指标: BMI、GH、IGF-1、IGFBP-3、性激素、甲状腺功能、卵巢及子宫超声; (3) 安全性相关指标: 血常规、骨代谢相关指标、糖脂代谢、肝肾功等[22] [34]。

7. 对当前 CPP 女童身高获益的思考

临床上, 大多数 CPP 女童通过 GnRHa 治疗可以改善 FAH, 对于疗效不佳的患儿应用 GnRHa 联合 rhGH 治疗可增加其身高获益, 但身高获益受多种因素影响, 生长速率、骨龄及骨龄进展、身高受损程度、遗传靶身高均会影响身高获益[15]。尽管目前国内外共识均不推荐将联合用药作为常规治疗, 但多项研究支持联合用药在 GV 过度下降、骨龄偏大时及 PAH 严重受损时可作为备选方案, 以帮助 CPP 女童实现更多身高获益。

不过现有的临床证据不足以对身高获益做出明确结论, 尚不支持指南撰写, 主要问题是随访至 FAH 的数据十分有限, 一方面缺乏大样本量、长期的临床对照研究, 且目前多数研究为回顾性, 存在一定选择偏倚, 另一方面不同研究的选择对象不同, 结果有差异, 上述因素均会影响联合治疗的疗效, 且部分研究结果显示联合用药无显著疗效。最后, 在联合用药时需要强调, 治疗前应对患儿进行充分评估, 治疗过程中定期监测各项指标及药物不良反应以调整或终止治疗, 一切治疗均需考虑到患儿及家属的主观意愿, 尽可能地发挥患儿的最大生长潜能以改善身高。

8. 结语

综上, 及时的治疗对改善 CPP 女童的身高获益十分重要, 对于部分单用 GnRHa 疗效欠佳的患儿可考虑联合 rhGH, 但用药应个体化且需密切监测。未来期待对有过联合用药史的 CPP 女童继续随访至 FAH, 同时开展更多大样本、多中心的随机对照研究明确 GnRHa 联合 rhGH 治疗的有效性。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022) [J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(1): 16-22.
- [2] Cheuiche, A.V., da Silveira, L.G., de Paula, L.C.P., Lucena, I.R.S. and Silveiro, S.P. (2021) Diagnosis and Management of Precocious Sexual Maturation: An Updated Review. *European Journal of Pediatrics*, **180**, 3073-3087. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04022-1>
- [3] Shi, Y., Ma, Z., Yang, X., Ying, Y., Luo, X. and Hou, L. (2022) Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue and Recombinant Human Growth Hormone Treatment for Idiopathic Central Precocious Puberty in Girls. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 1085385. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1085385>
- [4] Liu, M., Cao, B., Luo, Q., Wang, Q., Liu, M., Liang, X., et al. (2022) The Critical BMI Hypothesis for Puberty Initiation and the Gender Prevalence Difference: Evidence from an Epidemiological Survey in Beijing, China. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 1009133. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1009133>
- [5] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015) [J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(6): 412-418.

- [6] Bangalore Krishna, K., Fuqua, J.S., Rogol, A.D., Klein, K.O., Popovic, J., Houk, C.P., *et al.* (2019) Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Hormone Research in Paediatrics*, **91**, 357-372. <https://doi.org/10.1159/000501336>
- [7] 储昭乐, 江辉, 吴倩. 促性腺激素释放激素类似物治疗对中枢性性早熟和快速进展型青春期患儿成年终身高改善的 Meta 分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(11): 1161-1168.
- [8] Fuqua, J.S. (2013) Treatment and Outcomes of Precocious Puberty: An Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98**, 2198-2207. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1024>
- [9] Guaraldi, F., Beccuti, G., Gori, D. and Ghizzoni, L. (2016) Management of Endocrine Disease: Long-Term Outcomes of the Treatment of Central Precocious Puberty. *European Journal of Endocrinology*, **174**, R79-R87. <https://doi.org/10.1530/eje-15-0590>
- [10] Ni, M.M., Yang, S.T., Wu, W.W., *et al.* (2022) Benefits from the First Year of GnRHa Therapy in Boys with Idiopathic Central Precocious Puberty When Initiating Treatment after Age 9 Years: Findings from a Real-World Retrospective Study. *BMC Endocrine Disorders*, **22**, Article No. 299. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01207-z>
- [11] 王燕. 不同治疗方案对大骨龄特发性矮小男童终身高的疗效分析[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2022.
- [12] 黄秒, 董国庆, 苏月月. GnRHa 联合 GH 治疗中枢性性早熟或快速进展型青春期女孩有效性及安全性研究[J]. 智慧健康, 2021, 7(19): 109-112.
- [13] 陆颖, 陈林伟. GnRHa 联合 GH 治疗中枢性性早熟女童有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(16): 1909-1914.
- [14] Bangalore Krishna, K., Klein, K.O. and Eugster, E.A. (2024) Treatment of Central Precocious Puberty with a Focus on Girls. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **53**, 229-238. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2024.01.004>
- [15] Fu, J., Zhang, J., Chen, R., Ma, X., Wang, C., Chen, L., *et al.* (2020) Long-Term Outcomes of Treatments for Central Precocious Puberty or Early and Fast Puberty in Chinese Girls. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **105**, 705-715. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz027>
- [16] Liu, S., Liu, Q., Cheng, X., Luo, Y. and Wen, Y. (2016) Effects and Safety of Combination Therapy with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue and Growth Hormone in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty: A Meta-Analysis. *Journal of Endocrinological Investigation*, **39**, 1167-1178. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0486-9>
- [17] Jung, M.K., Song, K.C., Kwon, A.R., Chae, H.W., Kim, D.H. and Kim, H. (2014) Adult Height in Girls with Central Precocious Puberty Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist with or without Growth Hormone. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, **19**, 214-219. <https://doi.org/10.6065/apem.2014.19.4.214>
- [18] Wit, J.M. (2021) Should Skeletal Maturation Be Manipulated for Extra Height Gain? *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 812196. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.812196>
- [19] 黄飞轩, 李立, 罗剑平. 促性腺激素释放激素类似物与重组人生长激素联合治疗小儿特发性中枢性性早熟的初步研究[J]. 广州医科大学学报, 2016, 44(3): 86-88.
- [20] Muratoğlu Şahin, N., Uğraş Dikmen, A., Çetinkaya, S. and Aycan, Z. (2018) Subnormal Growth Velocity and Related Factors during GnRH Analog Therapy for Idiopathic Central Precocious Puberty. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, **10**, 239-246. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.0023>
- [21] Kim, M.S., Koh, H.J., Lee, G.Y., Kang, D.H. and Kim, S.Y. (2019) Comparing Adult Height Gain and Menarcheal Age between Girls with Central Precocious Puberty Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Alone and Those Treated with Combined Growth Hormone Therapy. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, **24**, 116-123. <https://doi.org/10.6065/apem.2019.24.2.116>
- [22] 罗小平. 身材矮小症儿童诊疗规范[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 63-67.
- [23] 马晓宇, 倪继红, 杨露露, 等. GnRHa 治疗对特发性中枢性性早熟和快速进展型早发育儿童的远期影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1): 58-62.
- [24] 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.
- [25] 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(8): 627-628.
- [26] 王淑琴, 薛颖, 高怡青, 等. 单用促性腺激素释放激素类似物及联合重组人生长激素治疗对月经初潮后特发性中枢性性早熟女童身高的影响[J]. 安徽医药, 2024, 28(8): 1650-1655.
- [27] 王春林, 梁黎, 留佩宁, 等. 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[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(1): 25-30.

-
- [28] Cho, A.Y., Shim, Y.S., Lee, H.S. and Hwang, J.S. (2023) Effect of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Monotherapy and Combination Therapy with Growth Hormone on Final Adult Height in Girls with Central Precocious Puberty. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 1264. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28602-3>
- [29] Dotremont, H., France, A., Heinrichs, C., Tenoutasse, S., Brachet, C., Cools, M., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of a 4-Year Combination Therapy of Growth Hormone and Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue in Pubertal Girls with Short Predicted Adult Height. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1113750. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1113750>
- [30] Gyon, Y., Yun, Y.J., Kim, Y. and Han, H. (2015) Age at Menarche and near Final Height after Treatment with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Alone or Combined with Growth Hormone in Korean Girls with Central Precocious Puberty. *Clinical Pediatric Endocrinology*, **24**, 175-183. <https://doi.org/10.1297/cpe.24.175>
- [31] Mauras, N., Ross, J. and Mericq, V. (2022) Management of Growth Disorders in Puberty: GH, GnRHa, and Aromatase Inhibitors: A Clinical Review. *Endocrine Reviews*, **44**, 1-13. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac014>
- [32] Zhao, C., Tang, Y. and Cheng, L. (2022) Diagnostic Value of LH Peak Value of the GnRH Stimulation Test for Girls with Precocious Puberty and Its Correlation with Body Mass Index. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, **2022**, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2022/4118911>
- [33] 杨庆福. 促性腺激素释放激素类似物、重组人生长激素治疗联合体质量控制对大骨龄特发性中枢性性早熟女性患儿的影响[J]. 中外医药研究, 2025, 4(12): 73-75.
- [34] 刘丽云. 生长激素联合亮丙瑞林治疗特发性中枢性性早熟女童的临床效果[J]. 临床合理用药, 2025, 18(23): 151-153+160.