

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.07.023

网络首发 [https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200219.2121.004.html\(2020-02-20\)](https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200219.2121.004.html(2020-02-20))

醋酸曲普瑞林治疗特发性中枢性性早熟女童疗效及对下丘脑-垂体-性腺轴激素水平的影响

白 敏¹, 韩宜姚², 李 珍¹, 蔡锡顶³, 黄烈平², 陈 飞¹
(浙江省舟山市妇幼保健院:1. 儿科;2. 院部;3. 儿保科 316000)

[摘要] **目的** 探讨醋酸曲普瑞林治疗特发性中枢性性早熟女童疗效及对下丘脑-垂体-性腺轴激素水平的影响。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 6 月在该院治疗的特发性中枢性性早熟女童 62 例作为研究对象,按照随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 31 例。对照组采用常规治疗,治疗组在对照组基础上给予醋酸曲普瑞林治疗,治疗周期均持续 1 年。比较两组临床治疗效果,治疗前后血清性激素、子宫容积、卵巢容积、血睾酮变化。**结果** 治疗组临床总有效率(90.32%)高于对照组(64.52%),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患儿促卵泡生成素(FSH)、血清促黄体生成素(LH)、雌激素(E_2)水平均降低,且治疗组较对照组降低更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患儿血睾酮水平降低,子宫容积、卵巢容积减小,治疗组较对照组变化更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 应用醋酸曲普瑞林治疗特发性中枢性性早熟能有效控制因下丘脑-垂体-性腺轴功能亢进导致前移的生长发育及降低激素水平,推迟第二性征的出现,临床效果明显,安全性更高,值得临床推广应用。

[关键词] 特发性中枢性性早熟;醋酸曲普瑞林;下丘脑-垂体-性腺轴激素;治疗结果

[中图法分类号] R725.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)07-1128-04

Therapeutic effect of triptorelin acetate on idiopathic central precocious puberty in girls and its effect on hormone levels of hypothalamus-pituitary-gonadal axis

BAI Min¹, HAN Yiyao², LI Zhen¹, CAI Xiding³, HUANG Lieping², CHEN Fei¹

(1. Department of Pediatrics; 2. Department of Hospital; 3. Department of Children

Healthcare, Zhoushan Maternal and Child Health Hospital, Zhoushan, Zhejiang 316000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of triptorelin acetate on the treatment of idiopathic central precocious puberty in girls and its effect on hormone levels of hypothalamus-pituitary-gonadal axis. **Methods** The 62 girls with idiopathic central precocious puberty treated in this hospital from January 2016 to June 2018 were selected as the study subjects. They were divided into the treatment group and the control group according to random number table method, with 31 cases in each group. The control group was treated with routine treatment, while the treatment group was treated with triptorelin acetate on this basis. The treatment cycle lasted for 1 year. The clinical therapeutic effect and the changes of serum sex hormones, uterine volume, ovarian volume and serum testosterone were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The total clinical effective rate of the treatment group (90.32%) was higher than that of the control group (64.52%) with a significant difference ($P<0.05$). After treatment, the levels of folliclestimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and estradiol (E_2) in both groups decreased, and the levels of treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the serum testosterone level, uterine volume and ovarian volume of the two groups decreased. And the serum testosterone level, uterine volume and ovarian volume of the treatment group were lower than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** In the treatment of idiopathic central precocious puberty, triptorelin acetate can effectively control the early growth and development caused by hypothalamus-pituitary-gonad axis hyperfunction, reduce

作者简介:白敏(1983—),主治医师,在职硕士,主要从事内分泌遗传代谢研究。

the hormone levels and delay the appearance of secondary sexual characteristics. The clinical effect is remarkable and the safety is higher, which is worthy of clinical popularization and application.

[Key words] idiopathic central precocious puberty; triprolineacetate; hypothalamus-pituitary-gonadal axis hormone; treatment outcome

特发性中枢性性早熟是一种临床常见的内分泌紊乱性疾病。由于下丘脑-垂体-性腺轴激素分泌过多,导致功能亢进使患儿过早出现第二性征发育^[1-2]。临床上主要表现为身高、体质量、骨骼等生长发育指标迅速增长,女性患儿还会出现乳房过早发育、阴毛生长及月经来潮^[3-4]。治疗不当会对患儿的生理及心理造成严重伤害。特发性中枢性性早熟的诊断主要依靠临床症状体征再结合相关辅助检查^[5-6]。本研究分析醋酸曲普瑞林治疗特发性中枢性性早熟女童疗效及对下丘脑-垂体-性腺轴激素水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2018 年 6 月在本院治疗的特发性中枢性性早熟女童 62 例为研究对象,依据《女性性早熟的诊治共识(2018 年版)》^[7]中关于特发性中枢性性早熟的诊断标准。纳入标准:(1)均符合特发性中枢性性早熟临床诊断标准,且经性激素检测、骨龄检查、B 超等检查明确;(2)既往未使用过任何促性腺激素类药物;(3)患儿及家属知情并同意治疗。排除标准:(1)继发性中枢性性早熟;(2)合并严重的心、肝、肾等功能不全;(3)存在影响患儿生长发育的疾病,如营养不良、甲状腺功能亢进等。按照随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 31 例。治疗组患儿年龄 6~11 岁,平均(7.34±1.08)岁,病程 6~20 个月,平均(12.36±2.94)个月;生长发育程度按照 Tanner 分期:乳房 B3 期 8 例,B4 期 9 例,PH2 期 9 例,PH3 期 5 例。对照组患儿年龄 5~11 岁,平均(7.24±2.71)岁,病程 8~22 个月,平均(13.17±2.20)个月;生长发育程度按照 Tanner 分期:乳房 B2 期 12 例,B3 期 8 例,B4 期 3 例,PH2 期 5 例,PH3 期 3 例。两组患儿性别、年龄、病史资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准[2015 伦审药字第(125 号)]。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

对照组采用常规治疗,如口服钙剂、医师指导患儿进行体育锻炼等。治疗组在对照组基础上给予醋酸曲普瑞林注射液(长春金赛药业股份有限公司,批准文号:国药准字 H-20044922)肌内注射,初始剂量 85~100 μg/kg,4 周/次(可根据患儿的生产发育速度

及性征发育情况调节药量),治疗周期 1 年。

1.2.2 疗效判定

疗效判定根据相关文献[8]标准。显效:乳房过早发育、阴毛生长及月经来潮等症状明显缓解,生长发育恢复正常;有效:乳房过早发育、阴毛生长及月经来潮等症状较治疗前缓解,生长发育趋于正常;无效:相关症状体征未缓解,甚至加重。治疗总有效率=显效率+有效率。

1.3 观察指标

(1)分别于治疗前后采集患儿静脉血 5 mL,离心过滤机(上海乐枫生物科技有限公司)3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,-20 ℃保存待测,应用化学发光免疫分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司)检测两组患儿血清促黄体生成素(LH)、促卵泡生成素(FSH)、雌激素(E₂)水平;(2)观察两组患儿治疗前后子宫容积、卵巢容积、血睾酮的变化。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用独立样本 t 检验,组内采用配对 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患儿临床疗效比较

治疗组患儿临床总有效率(90.32%)高于对照组(64.52%),差异有统计学意义($\chi^2=5.905, P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%),n=31]				
组别	显效	有效	无效	总有效
治疗组	13(41.93)	15(48.39)	3(9.68)	28(90.32)
对照组	8(25.81)	12(38.71)	11(35.48)	20(64.52)

2.2 两组患儿治疗前后血清性激素水平变化

治疗后,两组患儿 FSH、LH、E₂ 水平较治疗前均下降,且治疗组较对照组下降更明显,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患儿治疗前后子宫容积、卵巢容积、血睾酮变化情况

与治疗前比较,治疗后两组患儿血睾酮水平降低,子宫容积、卵巢容积减小,且治疗组较对照组变化更明显,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 两组患儿治疗前后血清性激素水平变化($\bar{x} \pm s, n = 31$)

组别	FSH(IU/L)		LH(IU/L)		E ₂ (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	18.24±2.37	6.28±1.31	21.25±1.39	9.74±2.10	29.51±1.06	13.26±2.46
对照组	18.16±2.99	12.14±1.76	21.81±1.84	16.61±2.41	28.94±1.54	21.61±2.04
<i>t</i>	0.117	14.871	1.352	11.966	0.572	7.431
<i>P</i>	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 3 两组患儿治疗前后子宫容积、卵巢容积、血睾酮变化情况($\bar{x} \pm s, n = 31$)

组别	血睾酮(nmol/L)		子宫容积(mL)		卵巢容积(mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	31.15±2.37	21.68±2.25	4.21±0.22	3.05±0.68	2.15±0.41	1.33±0.38
对照组	31.32±2.08	26.41±2.11	4.22±0.23	3.78±0.72	2.18±0.39	1.74±0.40
<i>t</i>	1.256	8.538	0.984	4.104	1.407	4.138
<i>P</i>	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

3 讨 论

性早熟是一种临床常见的内分泌紊乱性疾病,主要分为中枢性性早熟和外周性性早熟两大类^[9]。该病因复杂,病情发展快,近几年特发性中枢性性早熟的发病率逐年升高,且女性患儿发病率明显高于男性患儿。若不及时治疗,会出现诸多并发症,甚至会严重危害患儿的身体及心理健康^[10-11]。女性患儿性早熟主要是指过早的出现乳房发育、月经初潮及阴毛生长。由于患儿过早的分泌大量雌激素,会使骨骼提前闭合,造成患儿成年后身材矮小。因此,寻找一种有效预防及治疗性早熟的方案,成为临床医师关注的重点^[12]。目前,临床上治疗特发性中枢性性早熟主要通过调控性腺轴和促生长素轴和延缓第二性征发育为主。醋酸曲普瑞林作为一种促性腺激素释放激素类药物,已成为临床治疗特发性中枢性性早熟的常用药物^[13-14]。

本研究表明,治疗组临床总有效率高于对照组,提示醋酸曲普瑞林能提高特发性中枢性性早熟的临床疗效,减缓性腺发育过快的进程。中枢性性早熟患者由于下丘脑-垂体-性腺轴发生变化,使下丘脑分泌和释放大量促性腺激素,使性腺轴功能提前激活,导致性腺发育和分泌性激素分泌增多,形成恶性循环,影响患者的生理及社会行为^[15]。本研究显示,治疗后治疗组 FSH、LH、E₂ 水平低于对照组,提示醋酸曲普瑞林可以明显降低性激素水平。有临床研究认为,醋酸曲普瑞林可以抑制下丘脑-垂体激素分泌,并使受体负反馈激活通路被阻断,使机体雌激素水平恢复到同龄正常水平^[16]。本研究结果表明,治疗后治疗组血睾酮水平低于对照组,子宫容积、卵巢容积小于对照组。

朱周桦等^[17]研究认为,特发性中枢性性早熟治疗过程缓慢、并发症多见,常规治疗模式较为局限,不仅会降低救治效果,也无法保障患者的健康安全。因此,治疗特发性中枢性性早熟的核心要点是控制雌激素水平,给患儿提供全面的治疗措施,通过减缓骨龄的增长速度,纠正患儿成年后身高,并预防因性成熟给患儿带来的生理及心理问题^[18]。

综上所述,应用醋酸曲普瑞林治疗特发性中枢性性早熟能有效控制因下丘脑-垂体-性腺轴功能亢进导致前移的生长发育及降低激素水平,推迟第二性征的出现,并能明显减小患儿卵巢体积及子宫体积,临床效果明显,且无明显不良反应,安全性更高,值得临床推广应用。

参考文献

[1] LEKAEMIRI S,CHROUSOS G P,KANAKA-GANTENBEIN C. The mystery of puberty initiation: genetics and epigenetics of idiopathic central precocious puberty (ICPP)[J]. J Endoc Invest,2017,40(8):789.

[2] 冼雄辉,张龙江,杨俏文,等. 快速进展型中枢性性早熟女性儿童的病情随访标志物分析[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(34):109-113.

[3] VINCENT A,SOUBERBIELE J C,BRAUNER R. Comparison of two bone markers with growth evolution in 74 girls with central precocious puberty[J]. BMC Pediatrics,2018,18(1):224.

[4] 张颖,张洁,倪金凤,等. 醋酸曲普瑞林与醋酸甲地孕酮片治疗特发性中枢性早熟临床疗效比较[J]. 现代生物医学进展,2016,16(22):4352-4354.

[5] 洪庆荣,顾绍庆,徐丽琴,等. 曲普瑞林激发试验对青春早发育女童的诊断价值[J]. 中国中西医结合儿科学,2017,9(2):141-144.

[6] 许文萍,余亮,谢磊. 醋酸曲普瑞林治疗特发性中枢性性早熟女童的短期疗效评估[J]. 贵州医药,2016,40(5):495-497.

[7] 中华预防医学会妇女保健分会青春期学组. 女性性早熟的诊治共识[J]. 中国妇幼保健研究,2018,29(2):135-138.

[8] 薛颖,王培,王淑琴,等. 促性腺素释放激素激动剂治疗中枢性性早熟疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2015,29(7):722-723.

[9] YOON J W,PARK H A,LEE J,et al. The influence of gonadotropin-releasing hormone agonists on anthropometric change in girls with central precocious puberty[J]. Korean J Pediat,2017,60(12):395-402.

[10] 赵志红,迟亚松,彭富栋,等. 影响女童发生特发性中枢性性早熟的相关因素分析[J]. 中国妇幼保健,2017,32(9):1917-1919.

[11] 易兰芬,文红霞,邱梅,等. 特发性性早熟女童心脏自主神经功能分析[J]. 中国当代儿科杂志,2017,19(12):20-23.

[12] 魏苗苗. 醋酸曲普瑞林治疗女性中枢性早熟的效果与安全性探讨[J]. 中国当代医药,2018,25(11):136-138.

[13] 鱼建飞,马晓鹏,梅林华,等. 特发性性早熟女童治疗前后血清性激素及 IGF-1 水平的研究[J]. 中国性科学,2017,26(4):81-84.

[14] 李珍,顾承萍,陈飞,等. 重组人生长激素对促性腺激素释放激素类似物治疗特发性中枢性性早熟女孩中生长减速的改善作用[J]. 中国乡村医药,2017,24(5):21-22.

[15] 师美玲,薛丹,王磊,等. 醋酸亮丙瑞林对不同体质量中枢性性早熟女童的影响[J]. 中国药物与临床,2017,17(9):1362-1364.

[16] 朱利飞,汪越君,陈英,等. 盆腔超声在促性腺激素释放激素类似物治疗特发性中枢性性早熟女童中的参数特征及其临床价值分析[J]. 中国性科学,2018,27(2):60-63.

[17] 朱周桦,张敏. 生长激素对于 GnRHa 治疗中生长过度减速的特发性中枢性性早熟女孩的远期疗效分析[J]. 系统医学,2017,2(10):86-88.

[18] 吴可,叶美仪. 促性腺激素类似物联合生长激素治疗女性初潮后特发性中枢性性早熟的临床疗效[J]. 黑龙江医学,2017,41(1):68-69.

(收稿日期:2019-11-28 修回日期:2020-02-04)

(上接第 1127 页)

of portal hypertension[J]. Can J Gastroenterol Hepatol,2019,2019:6919284.

[9] CHEN H,YANG F,LI T T,et al. Comparison of efficacy of laparoscopic and open splenectomy combined with selective and nonselective pericardial devascularization in portal hypertension patients[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech,2018,28(6):401-403.

[10] HONG D F,CHENG J,WANG Z F,et al. Comparison of two laparoscopic splenectomy plus pericardial devascularization techniques for management of portal hypertension and hypersplenism[J]. Surg Endosc,2015,29(12):3819-3826.

[11] 董瑞,杜锡林,王青,等. 腹腔镜脾切除联合断流术治疗门静脉高压症[J]. 中华普通外科杂志,2014,29(2):105-107.

[12] 张婷,刘艳. 腹腔镜下脾切除加门奇断流术在肝硬化门静脉高压中的应用[J]. 中国现代普通外科进展,2017,20(8):651-653,656.

[13] 潘建民,刘丹,刘松平,等. 体质量指数与脾长径对脾切除联合贲门周围血管离断术效果的影响[J/CD]. 中华普通外科学文献(电子版),2019,13(2):148-152.

[14] 王峰勇,孙元水,徐继. 腹腔镜脾切除、门奇断流术治疗门脉高压症[J]. 中华肝胆外科杂志,2015,21(10):671-673.

[15] KOJIMA S,WATANABE N,KOIZUMI J,et al. Current status of portal vein thrombosis in Japan:Results of a questionnaire survey by the Japan society for portal hypertension[J]. Hepatol Res,2018,48(4):244-254.

(收稿日期:2019-11-08 修回日期:2020-02-21)