

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.11.015
文章编号: 1005-8982 (2023) 11-0087-05

临床研究·论著

生长激素联合醋酸亮丙瑞林治疗特发性中枢性 性早熟女童的疗效及安全性分析*

程其会, 杨宇箭, 秦学玉, 解贵娟

(贵州省安顺市人民医院 妇产科, 贵州 安顺 561000)

摘要: **目的** 探究生长激素联合醋酸亮丙瑞林治疗特发性中枢性性早熟的疗效及安全性。**方法** 选取2020年1月—2022年1月贵州省安顺市人民医院收治的90例特发性中枢性性早熟女童, 采用随机数字表法分为对照组与研究组, 每组45例。对照组采用醋酸亮丙瑞林治疗, 研究组采用生长激素联合醋酸亮丙瑞林治疗。收集两组患儿的临床资料, 比较治疗前后的性激素 [黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E_2)]、子宫容积、卵巢容积、血脂 [总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)] 及空腹血糖(FPG), 观察并记录两组患儿的不良反应情况。**结果** 研究组患儿治疗前后的LH、FSH、 E_2 、子宫容积、卵巢容积、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FPG比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 研究组女童治疗前后的子宫容积、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FPG的差值比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 研究组女童治疗前后的LH、FSH、 E_2 、卵巢容积的差值高于对照组($P<0.05$)。两组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 生长激素联合醋酸亮丙瑞林治疗特发性中枢性性早熟女童的效果确切, 可降低患儿的性激素水平, 改善患儿的卵巢容积, 安全性好, 值得推广。

关键词: 特发性中枢性性早熟; 生长激素; 醋酸亮丙瑞林; 性激素; 卵巢容积

中图分类号: R585

文献标识码: A

Efficacy and safety of growth hormone combined with leuporelin acetate in treating children with idiopathic central precocious puberty*

Cheng Qi-hui, Yang Yu-jian, Qin Xue-yu, Xie Gui-juan

(Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital of Anshun City Guizhou Province, Anshun, Guizhou 561000, China)

Abstract: Objective To explore the efficacy and safety of growth hormone combined with leuporelin acetate in treating children with idiopathic central precocious puberty (ICPP). **Methods** From January 2020 to January 2022, 90 children with ICPP accepted by our hospital were collected, the patients were grouped into control group (45 cases, treated with leuporelin acetate) and study group (45 cases, treated with growth hormone and leuporelin acetate) by random number table. Clinical data of patients were collected, and sex hormone levels [luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E_2)], uterine volume, ovarian volume, fasting blood glucose (FPG) and blood lipid levels [total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)] before and after treatment were compared between the two groups were observed, and the occurrence of adverse reactions were recorded in the two groups. **Results** There were no significant differences in LH, FSH, E_2 , uterine volume, ovarian volume, FPG, TC,

收稿日期: 2023-03-15

* 基金项目: 2021年贵州省卫生健康委科学技术基金项目 (No: gzwkj2021-321)

TG, HDL-C, and LDL-C in the study group before and after treatment ($P > 0.05$). The differences of uterine volume, FPG, TC, TG, HDL-C, and LDL-C in the research group before and after treatment were not statistically significant ($P > 0.05$), while the differences of LH, FSH, E2, and ovarian volume in the research group before and after treatment were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The effect of growth hormone combined with leuporelin acetate in treating children with ICPP is accurate, which can reduce the level of sex hormone in children, improve the ovarian volume of patients, and is safe and worthy of promotion.

Keywords: idiopathic central precocious puberty; growth hormone; leuporelin acetate; sex hormone; ovarian volume

特发性中枢性性早熟是常见的内分泌疾病，主要因下丘脑对性激素负反馈敏感性下降而致。研究发现，随着生活质量的提高，特发性中枢性性早熟发病率呈逐年上升趋势^[1]，性器官提前发育并不利于孩子的身心发展，因此寻求安全有效的治疗方法对孩子的健康成长至关重要。迟红等^[2]研究发现，生长激素治疗中枢性性早熟女性患儿的疗效确切，可有效控制患儿病情的进展。醋酸亮丙瑞林是一种激动剂，可用来治疗中枢性性早熟及其他与性激素有关的疾病。研究发现，醋酸亮丙瑞林可降低中枢性性早熟、特发性中枢性性早熟女童的性激素水平，并有助于改善患儿的卵巢体积，降低患儿过早发育风险^[3-4]。目前有关生长激素联合醋酸亮丙瑞林治疗特发性中枢性性早熟女童的临床研究较少。本研究主要探讨生长激素联合醋酸亮丙瑞林对特发性中枢性性早熟女童的临床疗效，以期特发性中枢性性早熟的治疗提供思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月—2022 年 1 月贵州省安顺市人民医院收治的 90 例特发性中枢性性早熟女童。纳入标准：①符合中枢性性早熟诊断与治疗共识（2015）的诊治标准^[5]；②临床资料完整；③年龄 7~10 岁；④患儿家长了解本研究并自愿参加，均签署知情同意书。排除标准：①对本研究所使用的药物过敏；②患儿由外周性转化为中枢性；③具有遗传性矮小症；④精神状态不正常；⑤中途退出者；⑥合并营养不良；⑦合并性腺病变。本研究经医院伦理委员会批准（批号：19-001027）。采用随机数字表法将患儿分为对照组和研究组，每组 45 例。对照组采用醋酸亮丙瑞林治疗，研究组采用生长激素联合醋酸亮丙瑞林治疗。两组患儿的年龄、体质量指数、身高、青春期发育程度 Tanner 分期、病程比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。见表 1。

表 1 两组患儿的一般资料比较 ($n=45$)

组别	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	身高/(cm, $\bar{x} \pm s$)	青春期发育程度 Tanner 分期 例(%)			病程/(月, $\bar{x} \pm s$)
				II 期	III 期	IV 期	
对照组	8.42 ± 1.32	16.41 ± 2.08	125.38 ± 15.51	21(46.67)	20(44.44)	4(8.89)	7.48 ± 1.02
研究组	8.35 ± 1.24	16.58 ± 2.31	127.70 ± 16.03	20(44.44)	22(48.89)	3(6.67)	7.35 ± 1.14
t/χ^2 值	0.259	0.367	0.698	0.045	0.179	0.155	0.570
P 值	0.796	0.715	0.487	0.832	0.673	0.694	0.570

1.2 方法

1.2.1 对照组 采用醋酸亮丙瑞林治疗。皮下注射醋酸亮丙瑞林缓释微球（北京博恩特药业有限公司，批准文号：国药准字 H20093809，规格：3.75 mg/支），1 次/月。首次剂量为 3.75 mg，已来月经的患儿需在首次注射两周后再注射 1 次。后期需

根据患儿的体质量指数、性腺等情况调整注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球的剂量，治疗周期为 6 个月。

1.2.2 研究组 在对照组的基础上给予生长激素。醋酸亮丙瑞林缓释微球使用方法同对照组，皮下注射用人生长激素[安徽安科生物工程集团股份有限公司，批准文号：国药准字 S20063010，

规格: 4.5 IU/1.5 (mg·支)], 0.1 u/(kg·d), 治疗周期为 6 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 性激素指标 分别抽取两组患儿入院及治疗后的空腹静脉血 5 mL, 室温静置 30 min, 5 000 r/min 离心 8 min, 取上清液至无菌 EP 管中, 采用全自动生化分析仪检测患儿的黄体生成素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH)、雌二醇 (E_2) 水平。

1.3.2 子宫容积和卵巢容积 采用 B 超检查两组患儿入院及治疗后子宫容积和卵巢容积, 并分别进行记录。

1.3.3 血脂与空腹血糖 (FPG) 采用 1.3.1 抽取的空腹静脉血, 使用全自动生化分析仪检测患儿入院及治疗后的总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 及 FPG 水平。

1.3.4 不良反应情况 记录患儿发生出汗、头晕、恶心呕吐的例数, 计算不良反应总发生率。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件。计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后性激素指标的比较

两组患儿治疗前后 LH、FSH、 E_2 的差值比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 研究组 LH、FSH、 E_2 的差值高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿治疗前后性激素指标的差值比较

($n=45, \bar{x} \pm s$)

组别	LH(u/L)	FSH(u/L)	E_2 (pg/mL)
对照组	1.09 \pm 0.17	1.45 \pm 0.36	6.81 \pm 1.67
研究组	1.74 \pm 0.40	2.56 \pm 0.63	9.52 \pm 2.31
t 值	10.032	10.262	6.378
P 值	0.000	0.000	0.000

2.2 两组治疗前后子宫容积和卵巢容积的比较

两组患儿治疗前后子宫容积的差值比较, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患儿治疗前后卵巢容积的差值比较, 经 t 检验, 差异有统

计学意义 ($P < 0.05$); 研究组卵巢容积的差值高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿治疗前后子宫容积和卵巢容积的差值比较

($n=45, \text{mL}, \bar{x} \pm s$)

组别	子宫容积	卵巢容积
对照组	0.96 \pm 0.24	1.59 \pm 0.37
研究组	1.01 \pm 0.25	2.54 \pm 0.63
t 值	0.968	8.722
P 值	0.336	0.000

2.3 两组治疗前后血脂水平、FPG 的比较

两组患儿治疗前后的 TC、TG、HDL-C、LDL-C、FPG 的差值比较, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患儿治疗前后的 TC、TG、HDL-C、LDL-C、FPG 水平均处于正常范围内。见表 4。

表 4 两组治疗前后血脂水平、FPG 的差值比较

($n=45, \text{mmol/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C	FPG
对照组	0.95 \pm 0.23	0.44 \pm 0.11	0.84 \pm 0.21	1.06 \pm 0.28	1.25 \pm 0.31
研究组	0.99 \pm 0.25	0.48 \pm 0.12	0.91 \pm 0.23	0.96 \pm 0.24	1.37 \pm 0.34
t 值	0.790	1.648	1.508	1.819	1.750
P 值	0.432	0.103	0.135	0.072	0.084

2.4 两组不良反应情况比较

对照组患儿出汗 3 例, 头晕 1 例, 恶心呕吐 1 例; 研究组出汗 1 例。对照组不良反应总发生率为 11.11% (5/45), 研究组不良反应总发生率为 2.22% (1/45), 两组比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.607, P=0.205$)。见表 5。

表 5 两组不良反应发生率的比较 [$n=45, \text{例}(\%)$]

组别	出汗	头晕	恶心呕吐	总发生
对照组	3(6.67)	1(2.22)	1(2.22)	5(11.11)
研究组	1(2.22)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.22)

3 讨论

中枢性性早熟主要是由下丘脑-垂体-性腺轴的过早激活引起, 分为特发性和继发性两种。其中, 特发性中枢性性早熟较为常见, 好发于女性^[6]。有研究发现, 未及时干预治疗特发性中枢性

性早熟,将会影响患儿的正常发育,甚至会出现心理社会行为问题^[7]。因此,寻求安全有效的治疗方法对控制特发性中枢性性早熟患儿的病情至关重要。

特发性中枢性性早熟的治疗主要以药物为主。生长激素是促人生长最主要的激素,能够促进全身骨骼的生长,幼年缺乏生长激素可患侏儒症。林园园等^[8]研究发现,不同剂量的重组人生长激素均可有效改善中枢性性早熟患儿的激素水平。有研究指出,生长激素与其他药物进行联合治疗时能够降低特发性中枢性性早熟患儿的E₂、FSH、LH水平,可延缓骨骺成熟,控制患儿病情^[9-10]。钟秀玲等^[11]研究也发现,生长激素联合促性腺激素释放激素类似物有助于降低特发性中枢性性早熟患儿体内的E₂、LH水平,安全性高。醋酸亮丙瑞林是促性腺激素类的药物,主要用于治疗子宫肌瘤、前列腺癌、中枢性性早熟等疾病。向正可等^[12]研究发现,对于特发性中枢性性早熟(脾虚痰阻型)女童而言,采用醋酸亮丙瑞林治疗有助于调节机体内的激素水平,改善子宫及卵巢容积。石磊磊^[13]研究发现,使用亮丙瑞林治疗是安全有效的,能够改善特发性中枢性性早熟患儿的性激素指标、卵巢容积与子宫容积。生长激素、醋酸亮丙瑞林均对特发性中枢性性早熟有一定的疗效。超声检查特发性中枢性性早熟患儿的子宫及卵巢的大小能够反映性早熟患儿的性腺发育情况,有助于监测病情进展^[14-15]。

本研究结果发现,治疗前后,两组特发性中枢性性早熟患儿子宫容积的差值差异无统计学意义,而研究组治疗前后LH、FSH、E₂、卵巢容积的差值高于对照组。这说明生长激素联合醋酸亮丙瑞林治疗特发性中枢性性早熟患儿的疗效强于单独使用醋酸亮丙瑞林,该方法能降低患儿的性激素水平,改善卵巢容积,有助于控制患儿的发育速度。

研究发现,检查儿童及青少年的糖脂代谢指标可以评估其发育状态^[16-17]。李存桂等^[18]研究发现,生长激素联合促性腺激素类似物可控制中枢性性早熟患儿的病情进展。据报道,使用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的过程中并不会对患儿的血脂产生影响^[19]。本研究结果发现,研究组与对照组治疗前后TC、TG、HDL-C、LDL-C、FPG水平差异无统计学意义,且其水平均处

于正常范围内,这与储微等^[20]的研究结果相符,表明生长激素联合醋酸亮丙瑞林有助于维持特发性中枢性性早熟患儿正常的血脂与FPG水平。

本研究结果发现,研究组不良反应总发生率为2.22%,对照组不良反应总发生率为11.11%,两组比较,差异无统计学意义,这进一步说明使用生长激素联合醋酸亮丙瑞林治疗并不会增加特发性中枢性性早熟患儿的不良反应,该治疗方法安全性好,值得在临床上进行推广。

综上所述,生长激素联合醋酸亮丙瑞林可降低特发性中枢性性早熟患儿的性激素水平,改善其卵巢容积,能够有效控制患儿的病情,安全性好,具有一定的应用价值。但是本研究样本量较少,后续还需扩大样本量研究以证实本研究结论。

参考文献:

- [1] SERAPHIM C E, CANTON A P M, MONTENEGRO L, et al. Genotype-phenotype correlations in central precocious puberty caused by MKRN3 mutations[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(4): 1041-1050.
- [2] 迟红. 生长激素对中枢性性早熟的治疗效果研究[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(4): 180-181.
- [3] 林彬, 郑金炉, 李海青. 醋酸亮丙瑞林在中枢性性早熟女童中的疗效及对性激素、子宫卵巢的影响[J]. 中外医学研究, 2022, 20(32): 151-154.
- [4] 张欣, 田明达, 陈琳, 等. 醋酸亮丙瑞林治疗患儿特发性中枢性性早熟中的临床疗效与安全性探讨[J]. 医学食疗与健康, 2021, 19(8): 8-9.
- [5] 梁雁, 杜敏联, 罗小平. 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] LUO X P, LIANG Y, HOU L, et al. Long-term efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in children with idiopathic central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2021, 94(5): 786-796.
- [7] 董国庆, 李明珠, 黄砂, 等. 特发性中枢性性早熟女童血清骨形成标志物的变化及意义[J]. 重庆医科大学学报, 2022, 47(3): 273-277.
- [8] 林园园, 徐婷婷. 不同剂量重组人生长激素治疗女性中枢性性早熟患儿的效果及对雌激素水平和发育指标的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(18): 4261-4264.
- [9] 王喜平, 徐旭, 蒋莉, 等. 重组人生长激素联合亮丙瑞林治疗特发性中枢性性早熟女童的疗效[J]. 儿科药杂志, 2020, 26(7): 17-20.
- [10] 李春, 岳彩虹. 戈那瑞林联合重组人生长激素治疗特发性中枢性性早熟女童的中期随访研究[J]. 河南医学研究, 2020, 29(2): 300-301.

- [11] 钟秀玲, 李柳韶, 李玉凤, 等. 促性腺激素释放激素类似物联合生长激素治疗特发性中枢性性早熟的临床效果[J]. 中国当代医药, 2019, 26(11): 8-11.
- [12] 向正可, 陈沛伟, 谭从容, 等. 加味苍附导痰汤联合醋酸亮丙瑞林治疗女童特发性中枢性性早熟(脾虚痰阻型)的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(11): 1342-1346.
- [13] 石星磊. 亮丙瑞林治疗儿童中枢性性早熟的效果分析[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(S1): 52.
- [14] 任淑攻. 超声子宫及卵巢大小在性早熟女童中的应用价值[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(S2): 122.
- [15] 袁博, 皮亚雷, 张亚男, 等. 经直肠超声对特发性中枢性性早熟的诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(14): 1992-1996.
- [16] 余月, 刘德云, 杨琍琦, 等. 特发性中枢性性早熟女童糖脂代谢指标、维生素D和性激素水平分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(22): 3079-3083.
- [17] 陈韵, 邵倩, 班博. 身材矮小儿童和青少年血脂水平与生长激素激发试验峰值的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(35): 4306-4311.
- [18] 李存桂, 邹德颖, 杨浩, 等. 生长激素联合促性腺激素类似物对真性性早熟女孩性激素及生长发育的影响[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(7): 1220-1221.
- [19] 吴安乐, 金培培, 姜毅, 等. 曲普瑞林对特发性中枢性性早熟女童胰岛素敏感性影响[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(11): 732-735.
- [20] 储微, 张偲, 沈玉霞, 等. 醋酸亮丙瑞林联合生长激素治疗中枢性性早熟女孩的有效性和安全性[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(9): 12-15.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 程其会, 杨宇箭, 秦学玉, 等. 生长激素联合醋酸亮丙瑞林治疗特发性中枢性性早熟女童的疗效及安全性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(11): 87-91.

Cite this article as: CHENG Q H, YANG Y J, QIN X Y, et al. Efficacy and safety of growth hormone combined with leuporelin acetate in treating children with idiopathic central precocious puberty[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(11): 87-91.