

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.06.010
文章编号: 1005-8982 (2025) 06-0060-05

临床研究·论著

醋酸亮丙瑞林辅助维生素D在特发性 性早熟患儿中的应用效果*

董瑾, 张瑄, 黄乐

[天津市儿童医院(天津大学儿童医院)综合内科, 天津 300134]

摘要: **目的** 探讨醋酸亮丙瑞林辅助维生素D在特发性性早熟(ICPP)患儿中的应用效果。**方法** 选取2021年1月—2023年12月在天津市儿童医院收治的100例ICPP患儿。采用分层随机抽样法将患儿分为试验组和对照组,各50例。对照组接受醋酸亮丙瑞林治疗,试验组接受醋酸亮丙瑞林联合维生素D治疗。对比两组生长状况、卵巢容积、卵泡直径、子宫容积、性激素(E_2 、FSH、LH)、血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)水平、不良反应(局部疼痛、轻度过敏、红斑、炎症、阴道出血)的差异。**结果** 试验组治疗前后身高、生长速度和成年身高的差值均高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗前后体质量指数、骨龄的差值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。试验组治疗前后卵巢容积、卵泡直径、子宫容积的差值均大于对照组($P < 0.05$)。试验组治疗前后 E_2 、FSH、LH的差值均高于对照组($P < 0.05$)。试验组治疗前后IGF-1的差值高于对照组($P < 0.05$),IGFBP-3的差值低于对照组($P < 0.05$)。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** 醋酸亮丙瑞林辅助维生素D治疗ICPP患儿效果显著,能有效促进生长发育,控制性激素水平,提高IGF-1、IGFBP-3水平,且不良反应风险较低。

关键词: 特发性性早熟; 醋酸亮丙瑞林; 维生素D; 生长发育; 血清胰岛素样生长因子-1; 胰岛素样生长因子结合蛋白-3

中图分类号: R725.8

文献标识码: A

Effect of leuprorelin acetate combined with vitamin D in children with idiopathic central precocious puberty*

Dong Jin, Zhang Xuan, Huang Le

[Department of General Internal Medicine, Tianjin Children's Hospital
(Tianjin University Children's Hospital), Tianjin 300134, China]

Abstract: **Objective** To evaluate the effect of leuprorelin acetate combined with vitamin D in the treatment of idiopathic central precocious puberty. **Methods** This study was conducted from January 2021 to December 2023, involving 100 children with idiopathic central precocious puberty admitted to Tianjin Children's Hospital. Using stratified random sampling, patients were divided into an experimental group and a control group, with 50 cases in each group. The control group received leuprolide acetate treatment, while the experimental group was treated with leuprorelin acetate combined with vitamin D. The growth status, ovarian volume, follicle diameter, uterine volume, levels of sex hormones [estradiol (E_2), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH)], serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3), and adverse reactions (local pain, mild allergy, erythema, inflammation, vaginal bleeding) were compared between the two groups. **Results** In the experimental group, the differences in height, growth velocity, and predicted adult height before and

收稿日期: 2024-11-15

* 基金项目: 天津市医学重点学科(专科)建设项目(No: TJYXZDXK-040A)

after treatment were all greater than those in the control group ($P < 0.05$). The differences in body mass index and bone age before and after treatment between the experimental and control groups showed no statistical significance ($P > 0.05$). The differences in ovarian volume, follicle diameter, uterine volume, and levels of E2, FSH, LH, and IGF-1 before and after treatment were all greater in the experimental group compared to the control group ($P < 0.05$). The difference in the level of IGFBP-3 before and after treatment was lower in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The overall incidence of adverse reactions between the two groups showed no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusions** Leuprolide acetate combined with vitamin D significantly enhances growth and development, controls hormone levels, increases IGF-1 and IGFBP-3 levels, and presents a lower risk of adverse reactions in children with idiopathic central precocious puberty.

Keywords: idiopathic central precocious puberty; leuprolide acetate; vitamin D; growth and development; insulin-like growth factor 1; insulin-like growth factor binding protein 3

特发性性早熟 (idiopathic central precocious puberty, ICPP) 是指未明确病因的性腺过早活化, 导致 < 8 岁女童或 < 9 岁男童出现第二性征发育, 常伴有生长加速和骨龄提前^[1]。此症状会导致成年后身高低于正常人群, 影响患儿的心理和社交发展^[2]。临床表现主要包括提前发育的第二性征、加速的生长速度和骨骼成熟, 以及潜在的成年矮小^[3]。早期识别和治疗对于预防这些长期后果至关重要。当前治疗方法多采用性激素抑制剂如醋酸亮丙瑞林, 以延缓性征发育和骨龄进展^[4]。在其他领域, 维生素 D 被证实对骨骼健康和内分泌调节具有积极作用, 但其在 ICPP 治疗中的应用效果及机制尚未被充分研究^[5]。因此, 本研究深入探究醋酸亮丙瑞林联合维生素 D 治疗 ICPP 的疗效和安全性。通过随机对照试验, 系统评估联合治疗对患儿生长状况、内分泌水平、胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP-3) 水平, 以期为 ICPP 的综合治疗提供更科学的依据和新的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 1 月—2023 年 12 月在天津市儿童医院收治的 100 例女性特发性性早熟患儿。采用分层随机抽样法, 将患儿分为试验组和对照组, 各 50 例。试验组年龄 6~8 岁, 平均 (7.26 ± 1.09) 岁; Tanner 分期 B3 期 15 例、B4 期 15 例、PH2 期 10 例、PH3 期 10 例; 病程 6~18 个月, 平均 (9.28 ± 2.36) 个月。对照组年龄 6~8 岁, 平均 (7.32 ± 1.12) 岁, Tanner 分期 B3 期 16 例、B4 期 14 例、PH2 期 10 例、

PH3 期 10 例; 病程 6~18 个月, 平均病程: (9.44 ± 2.21) 个月。纳入标准: ①确诊为 ICPP, 符合《性早熟诊疗指南(试行)》^[6] 相关临床及激素检测标准; ②未曾接受过性早熟相关治疗; ③能够遵循研究治疗及随访方案。排除标准: ①合并有其他内分泌疾病如甲状腺功能异常、肾上腺皮质功能亢进等; ②存在严重心脑血管、肝肾功能异常或其他重大器官疾病; ③近期内使用过影响激素水平的药物; ④对研究用药已知过敏或不耐受; ⑤参与过其他临床试验, 影响本研究结果评估。两组年龄、Tanner 分期、病程比较, 经 χ^2/t 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准, 家长或监护人均签署知情同意书。

1.2 方法

所有患儿实施心理干预以减轻心理压力。对照组接受醋酸亮丙瑞林 (北京博恩特药业有限公司, 国药准字 H20093809, 规格 3.75 mg/支), 首剂量为 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 此后剂量为 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 每月注射 1 次。试验组在此治疗基础上额外给予维生素 D 滴剂 (山东达因海洋生物制药有限公司, 国药准字 H37022974, 规格 700 IU \times 10 粒), 1 粒/d, 1 次/d。两组均治疗 6 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 生长状况 每隔 3 个月测量 1 次身高和体重, 同时计算体质量指数和生长速度。每 6 个月评估 1 次骨龄, 并预测成年时的身高。采用 Greulich-Pyle 法测量骨龄, 采用 Bayley-Pinneau 法预测成年身高。对比两组在治疗前后的身高、体重指数、生长速度、骨龄和预测的成年身高差异。

1.3.2 卵巢容积、卵泡直径、子宫容积 两组在治疗前、治疗 6 个月后采用彩色多普勒超声技术测量

卵巢容积、卵泡直径、子宫容积。

1.3.3 性激素 两组治疗前、治疗 6 个月后分别采集清晨空腹肘静脉血 3 mL, 3 000 r/min 离心 10 min。随后采用放射免疫分析法测定激素水平, 包括雌二醇 (Estradiol, E₂)、促卵泡生成素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)。

1.3.4 IGF-1、IGFBP-3 水平 两组治疗前、治疗 6 个月后采集清晨空腹静脉血 3 mL, 使用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定 IGF-1、IGFBP-3 水平。

1.3.5 不良反应 记录两组治疗期间出现的局部疼痛、轻微过敏反应、红斑、炎症和阴道出血等症状。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 27.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 *t* 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后生长状况的变化

两组治疗前后身高、生长速度和成年身高的差值比较, 经 *t* 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 试验组均高于对照组。两组治疗前后体质量指数、骨龄的差值比较, 经 *t* 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后身高、体质量指数、骨龄生长速度和成年身高的差值比较 ($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	身高差值/cm	体质量指数差值/(kg/m ²)	骨龄差值/岁	生长速度差值/(cm/年)	成年身高差值/cm
试验组	7.02 ± 1.69	0.70 ± 1.72	0.70 ± 1.71	10.06 ± 1.98	7.50 ± 1.99
对照组	1.05 ± 1.59	0.52 ± 1.79	0.52 ± 1.82	8.03 ± 1.72	5.62 ± 1.55
<i>t</i> 值	18.193	0.513	0.510	5.473	5.270
<i>P</i> 值	0.000	0.609	0.611	0.000	0.000

2.2 两组治疗前后卵巢容积、卵泡直径、子宫容积的变化

两组治疗前后卵巢容积、卵泡直径、子宫容积的差值比较, 经 *t* 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 试验组均大于对照组。见表 2。

表 2 两组治疗前后卵巢容积、卵泡直径、子宫容积的差值比较 ($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	卵巢容积差值/mL	卵泡直径差值/mm	子宫容积差值/mL
试验组	1.21 ± 1.07	3.10 ± 1.37	0.98 ± 0.91
对照组	0.68 ± 1.04	2.13 ± 1.43	0.53 ± 0.92
<i>t</i> 值	2.512	3.463	2.459
<i>P</i> 值	0.014	0.001	0.016

2.3 两组治疗前后性激素的变化

两组治疗前后 E₂、FSH、LH 的差值比较, 经 *t* 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 试验组均高于对照组。见表 3。

2.4 两组治疗前后 IGF-1、IGFBP-3 水平的变化

两组治疗前后 IGF-1、IGFBP-3 的差值比较, 经

表 3 两组治疗前后 E₂、FSH、LH 的差值比较 ($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	E ₂ 差值/(pmol/L)	FSH 差值/(mU/mL)	LH 差值/(mU/mL)
试验组	59.98 ± 16.45	6.22 ± 2.50	7.53 ± 2.91
对照组	44.01 ± 17.54	3.96 ± 1.91	5.52 ± 2.29
<i>t</i> 值	4.696	5.079	3.838
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 试验组治疗前后 IGF-1 的差值高于对照组, IGFBP-3 的差值低于对照组。见表 4。

2.5 两组不良反应对比

两组不良反应总发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=3.053, P=0.081$)。见表 5。

表 4 两组治疗前后 IGF-1、IGFBP-3 的差值比较 ($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	IGF-1 差值/(ng/mL)	IGFBP-3 差值/(μg/mL)
试验组	49.87 ± 16.32	0.98 ± 0.13
对照组	37.94 ± 14.52	1.26 ± 0.50
<i>t</i> 值	3.862	3.832
<i>P</i> 值	0.000	0.000

表5 两组不良反应比较 [n=50, 例(%)]

组别	局部疼痛	轻度过敏	红斑	炎症	阴道出血	总计
试验组	1(2.00)	1(2.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(4.00)
对照组	2(4.00)	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	1(2.00)	7(14.00)

3 讨论

ICPP是一种内分泌疾病,表现为孩童在生理年龄前出现性成熟的迹象,包括第二性征的发展及性激素水平的异常升高^[7-11]。该疾病不仅影响儿童的身体健康,如骨龄提前导致成年时的身高缩短,还可能带来心理和情感上的困扰^[12-16]。治疗ICPP的主要目标是延缓性成熟的进程,以接近正常的发育轨迹,从而减少长期的身心影响^[17-20]。目前治疗ICPP的常用药物是醋酸亮丙瑞林,通过抑制下丘脑-垂体-性腺轴的过度活动来延缓早熟的生理过程^[21]。然而,单一治疗方式可能在效果上存在局限,特别是在改善骨密度和缓解心理压力方面^[22]。有研究表明,维生素D可能对激素调节亦有正面影响^[23]。本研究在传统醋酸亮丙瑞林治疗的基础上,增加了维生素D滴剂的应用,探索联合用药在促进患儿骨骼健康、调节性激素及改善心理状态方面的可能优势。这种创新的联合治疗策略不仅有望增强治疗效果,还可能减轻患儿的心理负担,提供一种更全面的治疗方案。

在对ICPP患儿进行醋酸亮丙瑞林联合维生素D治疗的研究中,结果显示,在生长状况方面,试验组治疗前后身高、生长速度和成年身高的差值均显著高于对照组。此差异的原因可能与醋酸亮丙瑞林和维生素D的联合作用密切相关。醋酸亮丙瑞林作为一种促性腺激素释放激素类似物,通过抑制性激素的分泌,进而抑制体内性腺的早期成熟,减缓骨骼的提前闭合,从而有助于延缓生长板闭合,促进儿童生长发育。维生素D在骨骼生长中的作用广泛,已被证明可增强钙的吸收,并促进骨骼矿化。维生素D的补充可能通过改善钙磷代谢,促进骨骼发育,进一步提升生长速度与预测成年身高。孙燕等^[24]研究指出,维生素D治疗ICPP的儿童可以有效改善身高。试验组治疗前后卵巢容积、卵泡直径和子宫容积的差值均显著大于对照组。这可能与醋酸亮丙瑞林的抑制性激素作用,以及维生素D对卵

巢和子宫发育的潜在影响有关。醋酸亮丙瑞林通过抑制促性腺激素的分泌,减少雌激素的过早作用,从而抑制早期性腺发育,并避免性器官过度成熟。维生素D在调节体内激素平衡中可能起着重要作用。试验组治疗前后E₂、FSH、LH的差值较对照组显著升高。E₂是女性性激素的主要代表之一,主要由卵巢分泌,能够促进性特征的发育。FSH和LH作为促性腺激素,分别作用于卵巢的滤泡发育和排卵过程。醋酸亮丙瑞林的作用机制通过抑制促性腺激素释放激素的分泌,导致FSH和LH的减少,从而抑制性腺的过早成熟。维生素D则被认为对性激素水平有一定的调节作用。维生素D缺乏可导致性激素的紊乱,而补充维生素D可能改善性激素的平衡。在本研究中,维生素D的补充可能通过增强骨骼对性激素的反馈调节作用,促进性激素水平的正常化,因此在联合使用时,能够抑制性早熟的过度激活。罗海伶等^[25]研究指出,通过使用注射型醋酸亮丙瑞林治疗性早熟的女童可有效调整血清激素水平。试验组治疗前后IGF-1的差值高于对照组,IGFBP-3的差值低于对照组。醋酸亮丙瑞林通过抑制性激素的作用,延缓骨骼的提前成熟,从而可能维持较高的IGF-1水平。IGF-1不仅促进骨骼和软组织的生长,也是骨骼发育过程中不可缺少的成分。维生素D可能通过促进钙磷代谢,间接增强GH的作用,并对IGF-1的分泌产生积极影响。同时,IGFBP-3与IGF-1相互作用,调节IGF-1的生物效应,维生素D可能通过调节IGFBP-3的合成,促进IGF-1的生物效应。两组不良反应比较无差异,表明联合使用醋酸亮丙瑞林和维生素D的安全性与单独使用醋酸亮丙瑞林相当。这一发现支持了维生素D作为安全辅助治疗手段的可行性,尤其是在长期治疗中维持患儿的整体健康。

综上所述,醋酸亮丙瑞林联合维生素D治疗特发性性早熟具有有效性和安全性。试验组在生长状况、性激素水平、IGF-1与IGFBP-3水平均显示出显著改善。但样本量小且随访期限限制,需进一步研究以验证长期效果。

参 考 文 献 :

- [1] 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.
- [2] 羊小华,赵雨芳,何炜.知柏地黄丸联合醋酸亮丙瑞林治疗特发

- 性中枢性性早熟女童的疗效和安全性[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(14): 3260-3262.
- [3] 袁意, 余丽蓉, 吴限. 醋酸曲普瑞林联合重组人生长激素对大骨龄中枢性性早熟女童生长发育的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(24): 3547-3551.
- [4] 魏冬冬, 赵锋, 李靖, 等. 亮丙瑞林微球联合生长激素治疗对中枢性性早熟女童性征异常及性激素的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(23): 2551-2555.
- [5] CHENG H, CHEN D, GAO H. An updated meta-analysis of the relationship between vitamin D levels and precocious puberty[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1298374.
- [6] 卫生部. 性早熟诊疗指南(试行)[J]. 中国社区医师, 2011, 27(3): 7.
- [7] 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.
- [8] 杨楚文, 赵黎, 芦小叶, 等. 特发性中枢性性早熟和快速进展型早发育儿童的体质研究[J]. 国际中医中药杂志, 2024, 46(1): 24-29.
- [9] 刘钰萍, 孙萌, 周冉, 等. 特发性中枢性性早熟女童 FGF23、Klotho、IGF-1 和性激素水平分析[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(23): 47-51.
- [10] 李建英, 蒙娇阳, 李瑞凤. 不同剂量醋酸曲普瑞林对特发性中枢性性早熟患儿性激素及骨代谢的影响[J]. 河北医药, 2023, 45(17): 2624-2627.
- [11] 徐晓红, 刘丽芳. 特发性性早熟女童治疗前后血清性激素及胰岛素样生长因子-1 水平变化[J]. 浙江临床医学, 2022, 24(4): 583-584.
- [12] 崔海静, 王霞, 张蕾, 等. 血清维生素 D、IGF-1 水平在单纯乳房早发育向特发性中枢性性早熟转化中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(22): 2711-2715.
- [13] 黎琳琳, 胡韶华, 尹小琴, 等. 特发性中枢性性早熟女童血清不饱和游离脂肪酸谱的变化及其与体质量指数、性激素水平的相关性分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(11): 1405-1411.
- [14] 姚怀齐, 姚凡, 吴文慧, 等. 盆腔超声在特发性中枢性性早熟女童诊断中的临床应用价值[J]. 河北医学, 2021, 27(4): 614-620.
- [15] 禹远远, 侯卫东, 丁红霞, 等. 丹栀逍遥胶囊联合醋酸曲普瑞林治疗特发性中枢性性早熟女性患儿疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(11): 1048-1052.
- [16] 白敏, 韩宜姚, 李珍, 等. 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[J]. 重庆医学, 2020, 49(7): 1128-1131.
- [17] 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.
- [18] THANEETRAKOOL T, AROONPARKMONGKOL S, NUMSRISKULRAT N, et al. Effectiveness of leuprolide acetate administered monthly compared to three-monthly in the treatment of central precocious puberty: evaluation at the end of treatment[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1390674.
- [19] WANG L, JIANG Q, WANG M M, et al. The effect of triptorelin and leuprolide on the level of sex hormones in girls with central precocious puberty and its clinical efficacy analysis[J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(9): 2307-2312.
- [20] SOLIMAN A T, ALAARAJ N, de SANCTIS V, et al. Long-term health consequences of central precocious/early puberty (CPP) and treatment with Gn-RH analogue: a short update[J]. *Acta Biomed*, 2023, 94(6): e2023222.
- [21] 杨明明, 汤涌泉, 高钱, 等. 中枢性性早熟女童使用不同剂型亮丙瑞林治疗的临床疗效观察[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(22): 1718-1723.
- [22] 储微, 张恩, 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]. 儿科药理学杂志, 2020, 26(9): 12-15.
- [23] 蒙元毅, 夏振元, 莫欣鑫, 等. 女童特发性中枢性性早熟骨密度变化及其临床参考价值[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(7): 989-993.
- [24] 孙燕, 曹佳妍, 杨洁. 维生素 D 联合 GnRH α 对特发性性早熟患儿的促生长素轴与生长速度的影响[J]. 中国性科学, 2021, 30(7): 137-140.
- [25] 罗海伶, 黄晓燕, 谢蔓芳, 等. 注射用醋酸亮丙瑞林联合醋酸甲地孕酮片对性早熟女童血清激素水平及身高影响[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(8): 930-931.

(李科 编辑)

本文引用格式: 董瑾, 张瑄, 黄乐. 醋酸亮丙瑞林辅助维生素 D 在特发性性早熟患儿中的应用效果[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(6): 60-64.

Cite this article as: DONG J, ZHANG X, HUANG L. Effect of leuprorelin acetate combined with vitamin D in children with idiopathic central precocious puberty[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(6): 60-64.