互联网药学门诊服务中枢性性早熟病例分析

刘 莹
（国家儿童医学中心，首都医科大学附属北京儿童医院药学部，北京 100045）

摘要：中枢性性早熟（central precocious puberty，CPP）是指因下丘脑-垂体-性腺轴（hypothalamic- pituitary-gonadal axis，HPGA）提前启动，女童在 8 岁前、男童在 9 岁前出现第二性征，内、外生殖器快速发育，骨骺提前闭合的儿科内分泌疾病。现通过 CPP 病例，探讨药师如何通过互联网药学门诊，远程参与 CPP 患者治疗，为患者答疑并进行科普宣传，收集临床数据。患者听取药师指导后，疫情期间及时调整就医地点，按期前往门诊随诊，疗效良好。互联网药学门诊服务可提高患者依从性，减少就医难的情况，避免漏药发生，可成为药师进行儿童慢病管理的切入点，体现药师价值。

关键词：互联网药学门诊；中枢性性早熟；药师；药学服务
中图分类号：R985 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）06-0775-03
DOI：10.13683/j.wph.2022.06.021

Analysis of a case of central precocious puberty in internet pharmacy clinic service

LIU Ying
（*Department of Pharmacy, National Center for Children's Health, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China*）

Key words: internet pharmacy clinic; central precocious puberty; pharmacist; pharmaceutical care

中枢性性早熟（central precocious puberty，CPP）是下丘脑 - 垂体 - 性腺轴（hypothalamic- pituitary-gonadal axis，HPGA）功能提前启动而引起的性早熟，女童在 8 岁前、男童在 9 岁前出现第二性征，内、外生殖器官快速发育，骨骺提前闭合的儿科内分泌疾病[1]。近年来，CPP 发病年龄有逐渐提前的趋势，引起关注。CPP 的治疗原则为抑制过早或过快的性发育，改善因骨龄快速增长、骨骺提前闭合而导致的身高损失，以及提早防止或缓解患儿或家长因性早熟导致的相关社会或心理问题[2-4]。

国内外对 CPP 的治疗主要采用促性腺激素释放激素激动剂（gonadotrophin releasing hormone agonist，GnRH-a）[5]。其作用机制是与垂体前叶促性腺细胞的 GnRH 受体结合，可短暂促进促黄体生成素（luteinizing hormone，LH）和促卵泡激素（follicle-stimulating hormone，FSH）一过性释放增多，继而使垂体靶细胞相应受体发生下降调节，抑制垂体 - 性腺轴，使 LH、FSH 和性腺激素分泌减少，从而控制性发育，延迟骨骼成熟，最终改善成人期身高[6]。目前，我国应用的 GnRH-a 主要有曲普瑞林（triptorelin）、亮丙瑞林（leuprorelin）等。本文以 CPP 为例，阐述药师如何为此种疾病患儿提供互联网药学服务。

1 病例资料

患儿，女，6 岁 6 个月，因“发现双乳发育 4 个月，阴道流血 3 d”于 2021 年 1 月就诊于外院内分泌科。家属于 2020 年 10 月无明显诱因下发现患儿双侧乳房增大，同年 12 月患儿出现阴道流血，持续 3 d 后，未再流血。故外院就诊时，予查黄体生成素（luteinizing hormone，LH）1.44 IU/L、卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone，FSH）7.40 IU/L，雌二

收稿日期：2021-12-17
作者简介：刘莹，副主任药师，研究方向：临床药学及小儿用药。
基金项目：国家“重大新药创制”科技重大专项（2017ZX09304029-001-002）；金磊儿科内分泌中青年医师成长科研基金（PEGRF201809006）

醇（estradiol，E_2）21 pg/ml，行左手腕及左手X线检查，推测骨龄约为10岁，肾上腺超声和头颅磁共振成像结果未见异常。

为进一步治疗，2021年2月于我院就诊。体格检查显示，患儿神志清，精神可，无特殊面容，体型匀称，根据Tanner分期，腋毛A_1期，双侧乳房B_3期，女性外阴阴毛PH_1期。身高125.0 cm，体质量25.2 kg，家属诉近1年身高增长10 cm，体质量约增长4 kg。无头晕、头痛和视觉异常。

完善相关实验室检查，结果显示人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin，hCG）＜1.0 IU/L，胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor，IGF）-1 308 ng/ml，IGF结合蛋白（insulin-like growth factor-binding protein，IGFBP）-3 6.08 μg/ml。LH 3.07 IU/L，FSH 5.19 IU/L，E_2 47.6 pg/ml，提示HPGA功能启动。睾酮（testosterone，T）＜20 ng/dl，催乳素（prolactin，PRL）8.45 ng/ml，孕酮＜0.20 ng/ml。口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test，OGTT）：2 h血糖8.28 mmol/L。妇科B超示子宫长径5.4 cm，横径3.1 cm，前后径2.3 cm。左侧卵巢3.1 cm×1.3 cm，卵泡0.4 cm×0.4 cm一枚。右侧卵巢3.6 cm×1.4 cm，卵泡0.5 cm×0.4 cm和0.4 cm×0.4 cm各一枚。外院左手腕及左手X线检查，推测骨龄约为10岁。外婆和外公有2型糖尿病家族史。故诊断该患儿为CPP。

2 诊治经过

患儿确诊后，予以曲普瑞林3.75 mg，每4周1次肌肉注射，同时予注射用人生长激素0.1 IU/kg治疗，每日睡前皮下注射。由于患儿异地求医，且CPP需要长期治疗，故患儿治疗3个月后，在我院互联网药学门诊继续随诊。初次网络门诊，提醒患儿家属若无法按时来我院就诊，可在当地医院儿童内分泌科随访，避免漏针及进行必要的治疗监测。每3个月监测性发育情况、生长速率、血常规、血生化及糖代谢相关指标等，半年后测1次骨龄，并记录数据。同时嘱咐饮食营养均衡，补充富含维生素的蔬菜、水果等。每天坚持户外运动，充分照射阳光，充足睡眠。按照我院治疗方案治疗6个月后，患儿乳房回缩，阴道未出血，3个月身高增长2 cm。复查妇科B超示子宫1.5 cm×3.8 cm×0.9 cm，左卵巢2.7 cm×1.5 cm，右卵巢3.5 cm×1.0 cm。LH 0.94 IU/L，FSH 3.04 IU/L，T ＜ 20.0 ng/dl，E_2 ＜ 20.0 pg/ml。患儿病情明显好转，继续维持治疗。同时告知家属，抑制患儿过早或过快的性发育治疗持续时间较长，需要患儿及家属的积极配合。曲普瑞林治疗常出现注射部位红肿、硬结等不良反应，需要家属避免患儿的挠抓等，必要时及时就诊。

3 讨论

GnRH-a治疗期间，常发生皮下注射部位出现硬结或脓肿，这可能是皮下组织的自身免疫反应，与个人体质有关。目前推测可能与药物注射到更具免疫活性和较少血管的皮下部位，生物可降解的聚合物引起无菌性脓肿有关[7-8]。本例患儿确诊为CPP后给予曲普瑞林和注射用人生长激素联合治疗，可能会出现较多不良反应。为避免不良反应发生，导致患儿及其家属产生恐慌，甚则自行中断治疗而影响疗效，药师通过互联网门诊对患儿及其家属进行教育，提前告知用药后常见的不良反应，以及采取应对措施。如注射部位有硬结，建议家属可先观察一段时间，并遵医嘱采取相关物理措施干预。如已化脓，不建议家属自行处理，避免感染，应至当地医院皮肤科进行干预引流处理。为了减少这类情况的发生，建议每次更换部位注射，同时告诫患儿及其家属不要去触碰、揉捏注射部位。若发生荨麻疹、眼睑水肿及口周皮疹等过敏反应，应先告知患儿及其家属继续治疗的风险与获益以及终止治疗的风险再进行选择。如果选择继续治疗，建议换用另外一种GnRH-a药物进行后续治疗。若无其他GnRH-a药物可供选择，可在医护严格监督下使用抗组胺和（或）皮质类固醇药物进行预处理后继续治疗。

有研究显示CPP引发的矮小问题，采用生长激素干预，身高获益更显著，帮助患者终身高达到遗

传靶身高[9-10]。患儿 OGTT 试验提示糖耐量减低，因有糖尿病家族史，存在使用生长激素发生血糖升高的风险。通过网诊，药师向家属说明了使用药物的利弊，建议患儿在当地医院治疗期间，定期监测糖代谢相关指标，以便及时调整用药。

本病例显示，慢性疾病控制过程复杂繁琐，所需时间长，在治疗过程中，患儿及其家属的理解和配合是保证治疗过程顺利及有效的重要因素。医师的就诊时间和精力有限，而临床药师参与慢性疾病治疗管理对于治疗工作是强有力的补充。药师可通过互联网药学门诊定期随访，关注疗效和不良反应，帮助患儿家属掌握正确的用药知识，有效促进患儿遵医嘱用药意识，及时与医师沟通，开展多学科合作。通过近年来的探索与实践，临床药师已逐渐成为多学科治疗团队中不可缺少的成员，已初步形成临床药师进行慢性疾病治疗管理的工作模式[11-12]，但无论在服务的广度和深度方面都相对有限。今后，还需尝试将工作模式标准化，向全院推广，使更多的患者及家属受益。

参考文献：

[1] 中华人民共和国卫生部. 性早熟诊疗指南(试行)[卫办医政发(195)号][J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19(4): 390-392.

[2] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 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.

[3] Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, *et al*. Management of endocrine disease: long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty[J]. Eur J Endocrinol. 2016, 174(3): R79-R87.

[4] Kletter GB, Klein KO, Wong YY. A pediatrician's guide to central precocious puberty[J]. Clin Pediatr(Phila), 2015, 54(5): 414-424.

[5] Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(3): 265-274.

[6] 魏莹, 周润雪, 牛婧娅. 中枢性性早熟遗传学研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2020, 40(6): 416-419.

[7] Lee JW, Kim HJ, Choe YM, *et al*. Significant adverse reactions to long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of central precocious puberty and early onset puberty[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2014, 19(3): 135-140.

[8] Johnson SR, Nolan RC, Grant MT, *et al*. Sterile abscess formation associated with depot leuprorelin acetate therapy for central precocious puberty[J]. J Paediatr Child Health, 2012, 48(3): e136-e139.

[9] Gu Q, Luo Y, Ye J, *et al*. Comparative efficacy and safety of three current clinical treatments for girls with central precocious puberty: a network meta-analysis[J]. Endocr Pract, 2019, 25(7): 717-728.

[10] Li P, Li Y, Yang CL. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment to increase final stature in children with precocious puberty[J]. Medicine(Baltimore), 2014, 93(27): e260.

[11] 刘小会, 付凯, 张晓昊, 等. 疫情时期基于信息化平台对应用孟鲁司特钠患儿全程持续化药学服务的实践[J]. 世界临床药物, 2021, 42(4): 269-273.

[12] 王瑞平, 施鹏, 李俊, 等. 上海市级医院临床研究中心建设现状及临床研究者的服务需求分析[J]. 世界临床药物, 2021, 42(9): 779-784.

(编辑：沈佳婕)