·研究论文·

促性腺激素释放激素类似物治疗中枢性性早熟临床综合评价

顾一纯，孙 辉，刘 昕，覃肖潇，金春林，王海银*
（上海市卫生和健康发展研究中心，上海 201199）

摘要：目的 比较促性腺激素释放激素类似物曲普瑞林和亮丙瑞林治疗中枢性性早熟（central precocious puberty，CPP）的临床综合价值，以期为临床合理用药、基本药物准入决策提供参考。**方法** 根据指南，通过文献复习、专家调研和专家论证会构建由曲普瑞林和亮丙瑞林治疗 CPP 的临床综合评价指标体系，采用层次分析法确定各指标权重。采用系统文献综述、meta 分析及其他相关数据资料分析的方法，对二者的各维度、各指标进行定性、定量整合分析。**结果** 构建一级指标 5 个，二级指标 6 个，三级指标 14 个，安全性、有效性、经济性、适宜性及可及性的权重依次为 0.59、0.11、0.12、0.10 及 0.08。综合评分曲普瑞林得分（63.68 分）高于亮丙瑞林（56.38 分）。**结论** 相比于治疗 CPP 的亮丙瑞林方案，曲普瑞林在经济性及有效性方面具有一定优势，临床综合价值较高。

关键词：药品临床综合评价；多维度决策分析；中枢性性早熟；促性腺激素释放激素类似物；曲普瑞林；亮丙瑞林
中图分类号：R95 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2023)05-0451-09
DOI：10.13683/j.wph.2023.05.009

Clinical comprehensive evaluation of gonadotropin releasing hormone analogue in the treatment of central precocious puberty

GU Yichun, SUN Hui, LIU Xin, TAN Xiaoxiao, JIN Chunlin, WANG Haiyin*
(*Shanghai Health Development Research Center, Shanghai 201199, China*)

Abstract: ***Objective*** To compare the clinical comprehensive value of gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRHa) formulations (triptorelin versus leuprolide) in the treatment of central precocious puberty (CPP), in order to provide reference for clinical rational drug use and essential drug access decision-making. ***Methods*** According to the guidelines, a clinical comprehensive evaluation indicator system for GnRHa treatment of CPP was constructed through literature review, expert survey and expert argumentation. The weights of each indicator were determined by analytic hierarchy process. Systematic literature review, meta-analysis and other relevant data material analysis were utilized to perform qualitative and quantitative integrated analysis for each dimension and each indicator of the two GnRHa formulations. ***Results*** Five first-level indicators, six second-level indicators and fourteen third-level indicators were constructed. The weights of safety, effectiveness, economy, appropriateness and accessibility were 0.59, 0.11, 0.12, 0.10, and 0.08, respectively. The overall score of triptorelin (63.68 points) was higher than that of leuprolide (56.38 points). ***Conclusion*** Compared with the leuprolide regimen for CPP treatment, triptorelin has obvious advantages in economy and effectiveness, and thus its clinical comprehensive value is higher than leuprolide regimen.

Key words: clinical comprehensive evaluation of pharmaceuticals; multi-dimensional decision analysis; central precocious puberty; gonadotropin-releasing hormone analogues triptorelin; leuprolide

收稿日期：2022-10-14
作者简介：顾一纯，研究助理，研究方向：卫生技术评估、医药卫生体系。
通信作者：王海银，副研究员，研究方向：卫生技术评估与卫生经济学。

中国中枢性性早熟（central precocious puberty，CPP）总发病率为0.43%（女性为0.48%，男性小于0.38%）[1]，且呈逐年上升的趋势。CPP的治疗以改善患儿的成年期身高为核心，还应注意防止早熟和早初潮带来的心理问题，一般用促性腺激素释放激素类似物（gonadotropin-releasing hormone analogue，GnRHa）治疗。

国内目前可供应儿童用的缓释型GnRHa制剂有曲普瑞林与亮丙瑞林[2—3]。曲普瑞林长效剂型有3.75 mg（注射用醋酸曲普瑞林，1M剂型）和15 mg（注射用双羟萘酸曲普瑞林，3M剂型）；亮丙瑞林有3.75 mg（注射用醋酸亮丙瑞林微球，1M剂型）和11.25 mg（注射用醋酸亮丙瑞林微球，3M剂型）。曲普瑞林通用名下的商品名为达菲林和达必佳；亮丙瑞林通用名下的商品名为抑那通、贝依、博恩诺康。

《2018年版国家基本药物目录》中尚未收录GnRHa。遴选可及、可负担的GnRHa对保障CPP患者群体的健康具有重要意义。本研究结合基本药物“突出基本、防治必需、保障供应、优先使用、保证质量、降低负担”的功能定位开展GnRHa制剂临床综合评价，探索辅助循证决策基本药物目录调整的可行性，以期为药物的遴选与调整提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

1.1.1 文献综述

检索数据库，包括中国知网（CNKI）、万方、维普、PubMed、Embase和The Cochrane Library；同时检索英国国家卫生与临床优化研究院（NICE）、加拿大药物和卫生技术局等机构的官方网站及相关数据库，以及美国临床肿瘤学会年会和中国临床肿瘤学会年会等会议网站。

纳入标准：研究对象为CPP患者，其性别、年龄、种族、发病时间和来源不限。干预措施为醋酸曲普瑞林，剂型、疗程不限；对照措施为醋酸亮丙瑞林。安全性和有效性评价系统综述的研究类型为已公开发表的观察性研究、随机对照试验和真实世界研究等。结局指标为头晕、胃肠道反应、阴道出血、乏力、多囊卵巢综合征发生率、注射不良反应、过敏反应、成年后妊娠率、体重、BMI、糖代谢、脂代谢、骨密度，以及黄体生成素、血清雌二醇、生长速率、睾丸体积和乳房发育情况等。经济性评价系统综述的研究类型为经济学研究，采用基本经济学评价类型，包括最小成本分析、成本-效果分析、成本-效用分析、成本-效益分析、成本费用比较研究；结局指标为成本、增量成本效果比等。

1.1.2 专家访谈（包含德尔菲法）

通过对临床专家、药品采购和管理专家、决策者（医疗保障局、卫健委）进行专家咨询访谈，在综述获取临床路径和相关数据基础上，基于数据和指南情况，从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性及可及性共6个维度，收集专家对治疗费用、治疗效果、并发症等信息的意见，征集专家对使用GnRHa治疗CPP的临床综合评价意见与政策建议。

本研究第一轮德尔菲专家咨询邀请了15位专家，包括5位临床专家、2位药学专家和8位卫生经济学及卫健委专家；第二轮德尔菲专家咨询邀请了20位专家和包括8位临床专家、4位药学专家、3位药政专家及5位卫生经济学专家。专家咨询对指标评价分为两个部分，一是依据重要性、可获得性、灵敏性对指标进行定量评分，二是对指标内涵及属性进行定性评价。每个评价指标分值设定为1～5分，1分表示最不好，5分表示最好。统计各个指标得分，并以（$\bar{x}\pm s$）作为指标遴选阈值。根据专家的评价结果，本研究对指标体系的表述方式、内容等再进行调整。

1.2 研究方法

1.2.1 理论框架

多准则决策分析方法（multiple criteria decision analysis，MCDA）可对多种相互冲突、不可公度的准则进行综合考量[4]。在卫生决策领域应用最广的是基于价值测量法的MCDA[5]，具有结果可视化程度高、易于理解以及较容易进行不确定性分析的

特点[4]。本研究根据《儿童药品临床综合评价技术指南（2021 年版）》和《药品临床综合评价管理指南（2021 年版试行）》，通过 MCDA 的方法，围绕 CPP 治疗药品的安全性、有效性、经济性、适宜性和可及性 5 个维度，通过文献复习、专家调研，确定各维度关键评价指标，为是否能进入基药目录提供决策参考。并使用层次分析法（analytic hierarchy process，AHP），分别对指标的重要程度进行打分，得到两两判别矩阵，对指标体系的 5 个维度下的各级指标进行赋权。最终形成专家认可、符合 CPP 领域特点的临床评价指标体系。

1.2.2 统计学分析

定量资料运用 R、Review Manager、Stata 等统计软件对使用 GnRHa 治疗 CPP 的相关指标进行整理统计描述。Meta 分析使用 Review Manager 软件进行统计分析。进行异质性检验，计算 I^2 统计量。综合考虑 I^2 统计量结果，判断研究结果的异质性，若无异质性则采用固定效应模型进行数据合并，反之则采用随机效应模型。计算合并的比值比（odds ratio，OR）及其 95% 置信区间（confidence interval，CI）。综合运用药物经济学、流行病与卫生统计学等多学科理论及方法，以价值为导向，开展 GnRHa 治疗 CPP 的有效性、安全性、经济性和创新性等多维度的价值分析。

定性资料主要通过阅读文本、编码、属性归类以及进行解释等一系列分析步骤，对资料进行系统解读与归纳整理。

2 结果

2.1 临床综合评价指标体系构建情况

GnRHa 治疗 CPP 的临床综合评价指标体系包含安全性、有效性、经济性、适宜性和可及性 5 个一级指标、6 个二级指标及 14 个三级指标。从指标权重来看，安全性维度权重最高，其次分别是经济性、有效性、适宜性和可及性（图 1）。

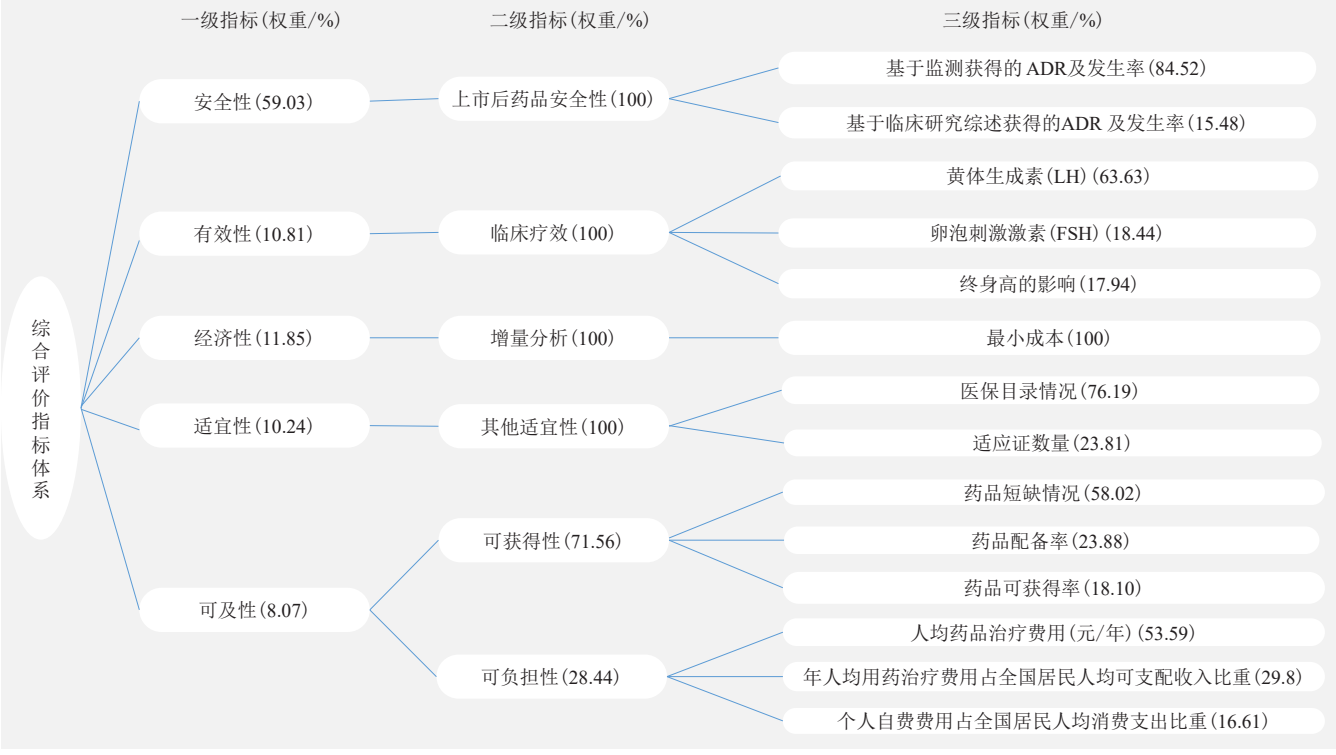


图 1 GnRHa 治疗 CPP 的临床综合评价指标体系

Figure 1 Clinical comprehensive evaluation index system for GnRHa treatment of CPP

2.2 各维度临床综合评价证据

2.2.1 安全性

在基于监测获得的药品不良反应及发生率方面，通过系统检索美国、欧盟、中国、日本和加拿大等主要国家药监局官方网站，曲普瑞林与亮丙瑞林都不存在药监局用药警告信息。本研究检索并分析了世界卫生组织乌普萨拉监测中心（https://who-umc.org），自1988年到2010年共97个国家使用GnRHa治疗CPP的不良反应报告。在这期间，亮丙瑞林共报告107例不良反应，包括7例过敏性休克，4例过敏反应，23例过敏样反应，6例血清病，66例多种过敏反应，1例金属过敏；曲普瑞林共报告11例不良反应，包括3例过敏性休克，2例过敏反应，1例过敏样反应，5例超敏反应[6]。在长期临床实践中，发现曲普瑞林的不良反应数量更少，注射安全性较好。

在基于临床研究综述获得的不良反应及发生率方面，最终纳入4篇研究[6—9]。在头晕和轻微胃肠道反应方面，王旭等[7]发现曲普瑞林1M和亮丙瑞林1M相比，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。在超敏反应（表1）方面，Metbulut等[8]在回顾性研究中发现，2例患者对曲普瑞林1M有超敏反应，3例患者对亮丙瑞林1M有超敏反应。其中，超敏反应包括：荨麻疹皮疹、呕吐、双手颤抖、无菌脓肿和肌肉骨骼僵硬，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。Kirkgoz等[9]在回顾性研究中发现，6例患者对曲普瑞林1M有1型超敏反应（全身性荨麻疹、瘙痒、水肿），1例患者对亮丙瑞林1M有1型超敏反应（眼睑水肿、局部反应、敏性结膜炎），1例患者对2种药物都有过敏反应，在皮内试验期间对亮丙瑞林1M也有过敏反应，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。Lee等[6]在回顾性研究中发现，1例患者对曲普瑞林1M有超敏反应，4例患者对亮丙瑞林1M有超敏反应，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。由于文献数量较少，曲普瑞林治疗CPP的安全性价值有待进一步论证。

2.2.2 有效性

本研究通过专家咨询、系统综述和meta分析的方法，比较了曲普瑞林和亮丙瑞林的有效性，包括对黄体生成素（luteinizing hormone，LH）、卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone，FSH）和终身高的影响。最终共纳入6篇研究[7,10—14]。

表1 超敏反应效应值汇总［n(%)］

Table 1 Summary of hypersensitivity effect values［n(%)］

研究文献	干预（曲普瑞林）组	对照（亮丙瑞林）组	P值
Metbulut等[8]	2/618(0.32)	3/364(0.82)	0.367
Kirkgoz等[9]	7/209(3.35)	2/290(6.90)	0.488
Lee等[6]	1/142(0.70)	4/469(0.85)	1.000

术后1年FSH水平的meta分析纳入临床随机对照试验或真实世界研究，排除单臂研究或数据不全的研究。统计结果（图2）显示：加权均数差（weighted mean difference，WMD）为−0.76，95%置信区间（confidence interval，CI）为［−1.43，−0.07］，两组效应存在一定的统计学差异（$P < 0.05$），表明曲普瑞林1M与亮丙瑞林1M相比，前者术后1年FSH水平更低。

系统综述结果显示，在改善LH水平方面，治疗3个月后，醋酸亮丙瑞林1M优于醋酸曲普瑞林1M；治疗6至12个月后，醋酸曲普瑞林1M组优于醋酸亮丙瑞林1M组[7,11-13]。在改善基础卵泡刺激素（basal follicle-stimulating hormone，bFSH）水平方面，治疗后，醋酸亮丙瑞林1M和醋酸曲普瑞林1M差别无统计学意义[14]。关于LH峰值方面，治疗后，醋酸曲普瑞林1M优于醋酸亮丙瑞林1M[11]。

Phatarakijnirund等[12]在回顾性研究中发现，治疗前，比较醋酸亮丙瑞林1M和醋酸曲普瑞林1M两组患者的终身高，差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，两组身高较前均明显增加，醋酸曲普瑞林1M组终身高高于醋酸亮丙瑞林1M组，但差异无统计学意义（$P > 0.05$，表2）。

2.2.3 经济性

研究最终纳入1篇基于中国人群的研究，该研究从全社会角度，构建时长为4年的最小成本分析模型，评估亮丙瑞林3M、亮丙瑞林1M和曲普瑞林

研究文献	曲普瑞林			亮丙瑞林			权重/%	MD（95%CI）	MD(95%CI)
	均值	标准差	总数	均值	标准差	总数		随机效应模型	随机效应模型
Massart等[14]	2.00	0.92	26	2.10	0.93	21	32.3	−0.10（−0.63～0.43）	
Yilmaz等[11]	1.86	0.76	30	3.57	1.76	30	28.5	−1.71（−2.40～−1.02）	
王旭等[7]	2.66	0.38	42	3.24	0.44	42	39.2	−0.58（−0.76～−0.40）	
总计		98			93		100	−0.76（−1.43～−0.07）	

异质性检验：Tau^2=0.030，Chi^2=13.50，df=2（P=0.001）；I^2=85%

效应检查：Z=2.16（P=0.03）

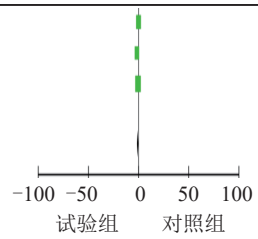


图 2 术后 1 年 FSH 水平 meta 分析结果

Figure 2 Meta-analysis results of FSH level one year after surgery

表 2 终身高效应值（$\bar{x}\pm s$，单位：cm）

Table 2 Summary of lifetime heigh effect values（$\bar{x}\pm s$, unit: cm）

研究文献	干预（亮丙瑞林）组		对照（曲普瑞林）组		P值
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
Phatarakijnirund等[12]	147.90±6.60	158.30±7.70	150.80±4.70	161.70±5.80	＞0.05

1M 这 3 种 GnRHa 治疗中国 CPP 患者的成本和经济学，结果显示与亮丙瑞林 1M 和曲普瑞林 1M 比较，亮丙瑞林 3M 可以减少就诊次数、降低治疗成本，具有经济性[15]。

由于国内外有 GnRHa 药物治疗 CPP 的经济性评价的文献非常少，曲普瑞林对比亮丙瑞林治疗 CPP 的经济性价值有待进一步分析。本研究从卫生系统的角度开展曲普瑞林对于亮丙瑞林的最小成本分析。与安全性、有效性文献一致，对照选择亮丙瑞林 1M 剂型。治疗周期基于指南[3]建议，改善成年身高的目的疗程为 2 年及以上，本研究用药时长为 3 年。卫生系统视角测算的结果表明，曲普瑞林 1M 总直接医疗成本 41 844 元，亮丙瑞林 1M 则为 50 242 元，前者比后者低 8 398 元，具体见表 3。

表 3 最小成本分析（单位：元）

Table 3 Minimum cost analysis（unit: Yuan）

成本构成	亮丙瑞林1M	曲普瑞林1M
药费	45 518	37 121
治疗费	1 060	1 060
检查检验费	3 664	3 664
总成本	50 242	41 844

2.2.4 适宜性

曲普瑞林和亮丙瑞林分别最早出现在 2009 年版和 2017 年版国家医保目录，医保类别均为乙类且存续至今。

查询药品说明书可知，曲普瑞林的适应证为：前列腺癌，性早熟，子宫内膜异位症，女性不孕症，子宫肌瘤的术前治疗；亮丙瑞林的适应证为：子宫内膜异位症，子宫肌瘤，绝经前乳腺癌，前列腺癌，中枢性性早熟。对比可见，二者适应证数量相同且存在一定交叉，都可用于治疗前列腺癌和性早熟。

2.2.5 可及性

在药品短缺方面，《国家短缺药品清单和临床必需易短缺药品重点监测清单》未包含曲普瑞林、亮丙瑞林、戈舍瑞林（关于印发国家短缺药品清单的通知 国卫办药政发〔2020〕25 号）；招采平台无断供公告记录。无证据表明二者存在短缺情况。

在药品配备率方面，数据来源于中国药学会全国医药经济信息网数据库（https://kjcx.cmei.org.cn，简称“信息网”）。样本医院的类型涵盖中央、省、市、区县、行业和军队共 6 种类型；医院性质包括综合性医院、专科医院；医院等级包括二甲、二乙、三甲、三乙。信息网覆盖全国除港澳台外 31 个省（自治区、直辖市）和新疆生产建设兵团。数据采集

是以入网医院每月实际购入药品的原始凭证为依据，按“信息网”统一规则及要求逐项上报。样本医院的达菲林和抑那通在2021年全年的配备情况，见表4。2021年达菲林和抑那通在妇幼儿童类、综合类、合计的配备率都高于93%，且两药品的配备率绝对值差异很小，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。

在药品可获得率方面，数据来源同配备率，通过医疗卫生机构调查获得。国际上对药品可获得率没有严格统一的标准，一般认为配备率＜ 50% 为可获得率较低，50% ～ 80% 为可获得率较好，＞ 80% 为可获得率很好。调查曲普瑞林通用名下的商品名为达菲林和达必佳的配备情况，以及亮丙瑞林通用名下的商品名为抑那通、贝依、博恩诺康的配备情况。2021年曲普瑞林和亮丙瑞林在妇幼儿童类、综合类、合计下的可获得率都在92%以上，曲普瑞林略高于亮丙瑞林。但对妇幼儿童类、综合类和合计下的两通用名药品的可获得率差异进行统计检验，结果显示差异均无统计学意义（$P > 0.05$），见表5。

在年人均药品治疗费用方面，取全国各省公开挂网价中的最高与最低中标价的算数平均数为单次治疗药品费用，按照1年治疗13次计算（药品说明书中1个疗程为28天）。曲普瑞林1M规格原研单价1 234.56元，年治疗费用为16 049.28元。亮丙瑞林1M规格原研药和仿制药均价为1 513.85元，年治疗费用为19 680.05元。2021年全国居民人均可支配收入为32 188.80元，可知曲普瑞林年人均用药治疗费用占比49.86%，亮丙瑞林占比61.14%。

个人自费费用占全国居民人均消费支出的比重超过40%则认为发生了灾难性卫生支出。按照个人自费费用按照门诊报销比为50%计算，2021年全国居民人均消费支出为21 209.9元，曲普瑞林年个人自费费用占全国居民人均消费支出为37.83%，亮丙瑞林为46.39%。

2.3 临床综合评价

研究人员根据指标体系以及各维度证据，对评价药品（曲普瑞林、亮丙瑞林方案）进行客观评分，并结合指标权重计算总分。考虑某些指标可能面临证据不充分的情况，为保证公平性，评分标准采取“指标综合得分在同一档中取两者平均分，在不同档分数不做调整”的准则。5个维度综合评分（100分满分）的结果表明，曲普瑞林得分（63.68分）高于亮丙瑞林（56.38分）。各维度得分见表6所示。

表4 2021年达菲林和抑那通药品配备率

Table 4 Availability rate of Daffilin® and Inhibin® in 2021

医院大类	达菲林（曲普瑞林原研）			抑那通（亮丙瑞林）			χ^2值	P值
	配备医院数/家	调查医院总数/家	配备率/%	配备医院数/家	调查医院总数/家	配备率/%		
妇幼儿童	57	60	95.00	44	46	95.65	0.025	0.875
综合	346	369	93.77	383	409	93.64	0.005	0.943
合计	403	429	93.94	427	455	93.85	0.003	0.945

表5 2021年曲普瑞林和亮丙瑞林药品配备率

Table 5 Availability rate of triptorelin and leuprolide in 2021

医院大类	曲普瑞林（达菲林、达必佳）			亮丙瑞林（抑那通、贝依、博恩诺康）			χ^2值	P值
	配备医院数/家	调查医院总数/家	配备率/%	配备医院数/家	调查医院总数/家	配备率/%		
妇幼儿童	74	79	93.67	76	82	92.68	0.062	0.804
综合	477	509	93.71	825	896	92.08	1.281	0.258
合计	551	588	93.71	901	978	92.13	1.359	0.244

表 6 一级指标综合打分结果

Table 6 Composite scoring results for first-level indicators

评价维度	维度权重	曲普瑞林	亮丙瑞林
安全性	0.59	33.92	33.92
有效性	0.11	8.35	6.00
经济性	0.12	9.72	5.21
适宜性	0.10	6.70	6.70
可及性	0.08	5.00	4.55
综合评分		63.68	56.38

3 讨论

3.1 高度重视儿童健康成长发育，提升临床用药合理性

CPP 疾病负担沉重，并且发病率呈逐年上升的趋势[16]。性早熟对儿童长期危害不容忽视，性早熟引起平均身高损失为 10 ～ 20 cm，未经过治疗的 CPP 患儿成年后终身高女性约为 152 cm，男性约 156 cm[17]。与健康儿童相比，由于青春期特征提前出现，但实际年龄、心理成熟程度却与此不相一致，严重威胁儿童身心健康[18]。早发育更易引起功能性表现（如胃痛、头痛、关节痛等）、抑郁症状、性接触等心理行为问题[19]。性早熟儿童多伴随焦虑水平高、自我意识低及相应的心理行为异常[20]。权威指南始终关注 CPP 患儿成年后的生育力问题，研究显示，未经治疗的 CPP 患儿成年期更容易出现生育问题，更可能需要辅助生育（33.30% *vs* 12.60%，$P < 0.001$）[20]。

习近平总书记指出，儿童健康事关家庭幸福和民族未来，并在全国卫生与健康工作大会上强调要重视少年儿童健康，主持中央全面深化改革领导小组会议审议《关于加强儿童医疗卫生全民心健服务改革与发展的意见》，对做好儿童青少年近视和肥胖防控、心理健康服务、缓解儿童医疗服务资源短缺问题、幼儿园和中小学卫生与健康工作等多次作出重要指示批示。同时《健康中国 2030》也指出要“巩固完善国家基本药物制度……保障儿童用药……建立基本药物为重点的临床综合评价体系”。基本药物是指满足疾病防治基本用药需求，适应现阶段基本国情和保障能力，能够保障供应，可公平获得的药品。基本药物政策应当满足人们对“治疗最佳、安全性最高”的要求，实现可及性的最大化，优先调入有效性和安全性证据明确、成本效益比显著的药品。2018 年，《国家基本药物目录》包含 685 种药物品种，其中西药 417 种、中成药 268 种。在覆盖临床主要病种的基础上，重点聚焦癌症、儿童疾病、慢性病等病种。2018 年的基药目录第三轮修订中，儿童用药类别、品种、剂型、规格被重点修订，并新增临床急需儿童用药 22 种，但是本研究所聚焦的治疗 CPP 适应证的 GnRHa 药物均不在基本药物目录内。关注性早熟，高度重视儿童健康成长发育，提升临床用药合理性，对于降低性早熟事件、改善人群健康、节约医疗费用具有重要价值。

3.2 临床综合评价为基药目录准入提供方法学支撑

与传统的随机对照试验研究相比，临床综合评价可对已上市药品的真实世界临床价值进行评估，分析药品本身临床价值（随机对照试验下）和用药的多个环节如保障供应、处方行为、患者依从性等，整合多证据以完善合理用药。本研究遵循《儿童药品临床综合评价技术指南 2021 年版》与《药品临床综合评价管理指南 2021 年版试行》规范流程、内容方法，并充分运用卫生技术评估方法等多学科工具，研究结果可靠。对于治疗 CPP 领域基本药物的遴选与调整决策、临床用药决策等具有一定的参考价值。

研究结果显示，在安全性方面，基于监测获得的不良反应及发生率曲普瑞林更少；基于综述结果，在头晕、轻微胃肠道反应与超敏反应方面，两者无差异。在有效性方面，FSH 是垂体前叶嗜碱性细胞分泌的一种激素，主要作用为促进卵泡成熟[10]，其水平升高常见于子宫出现疾病[21]。在 6 个月 FSH 水平水平方面，meta 分析结果显示曲普瑞林 1M 与亮丙瑞林 1M 无差异，在 1 年 FSH 水平水平方面，曲普瑞林 1M 优于亮丙瑞林 1M。LH 是由腺垂体细胞

分泌的一种糖蛋白类促性腺激素，可促进胆固醇在性腺细胞内转化为性激素[9,22]。临床证实，儿童血清 LH 水平的显著升高是其下丘脑 - 垂体 - 性腺轴活动被激活的重要指标[23]。在 1 年 LH 峰值水平方面，曲普瑞林 1M 优于亮丙瑞林 1M，在 1 年 LH 水平方面，曲普瑞林 1M 优于亮丙瑞林 1M，在 1 年 LH 基值水平方面，曲普瑞林 1M 与亮丙瑞林 1M 无差异。在终身高方面，曲普瑞林 1M 和亮丙瑞林 1M 两组差别无统计学意义。在经济性方面，3 年用药时长下，曲普瑞林 1M 总直接医疗成本 41 844 元，亮丙瑞林 1M 总直接医疗成本为 50 242 元，前者比后者低 8 398 元。在适宜性方面，曲普瑞林和亮丙瑞林均在医保目录内获乙类报销，两者适应证数量相同。在可及性方面，缺货情况两者无差异，药品配备率上达菲林和抑那通无显著差异，药品可获得率方面曲普瑞林和亮丙瑞林无显著差异。在可负担性方面，人均药品治疗费用、年人均用药治疗费用占全国居民人均可支配收入比重、个人自费费用占全国居民人均消费支出比重这 3 个指标的评价结果为曲普瑞林优于亮丙瑞林。

3.3 优势与局限性

本研究是国内首个 GnRHa 治疗 CPP 的临床综合评价研究，运用多准则决策分析方法，将该类药品各维度的价值进行量化分析，决策的透明度与科学性高，以期提高临床用药的合理性，提高医疗资源利用率。然而，本研究依然具有一定的局限性。首先，GnRHa 药物虽然有 20 余年累积的临床使用经验，但目前有关醋酸曲普瑞林对比醋酸亮丙瑞林治疗 CPP 的相关文献证据较少，有关安全性的文章 4 篇，有效性的文章 6 篇，经济性的文章 1 篇。尤其对于本研究聚焦的儿童用药而言，安全性等指标更为重要。因此，证据的整合存在一定的障碍，在此情况下得出的结论具有一定的不确定性。本研究侧重于已发表文献资料整合分析，未来有待结合真实世界数据进一步验证和考量。其次，药品配备率和可获得率，两药品调研的医院不是完全重合，得出的结论可能存在一定的不确定性。同时，考虑到曲普瑞林 1M 剂型已被国家药品集中采购且曲普瑞林 3M 剂型即将上市，价格公布后可能会对药品经济性评估结果产生影响。最后，本研究通过文献、专家咨询、预调查确定了临床综合评价指标体系，基本能反映基药目录调整关注的重点信息，但仍然有一定的完善和提升空间。

参考文献：

[1] 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.

[2] 杜敏联. 中枢性(真性)性早熟诊治指南[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(6): 426-427.

[3] 卫生部. 性早熟诊疗指南(试行)[J]. 中国社区医师, 2011, 27(3): 7.

[4] 唐密, 杨燕, 胡善联, 等. 多准则决策分析应用于卫生决策的理论基础与进展[J]. 中国卫生资源, 2020, 23(4): 326-331.

[5] 陈晓炜, 陈钱, 耿劲松, 等. 多准则决策分析应用于医疗保险报销的系统评价[J]. 中国卫生资源, 2018, 21(3): 218-223.

[6] 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.

[7] 王旭, 王明慧. 分析曲普瑞林用于小儿性早熟的临床治疗有效性、安全性[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(50): 135-145.

[8] Metbulut AP, Adıgüzel KT, İslamoğlu C, *et al*. Evaluation of hypersensitivity reactions with leuprolide acetate and triptorelin acetate in children[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2021, 25(6): 527-531.

[9] Kirkgoz T, Karakoc-Aydiner E, Bugrul F, *et al*. Management of systemic hypersensitivity reactions to gonadotropin-releasing hormone analogues during treatment of central precocious puberty[J]. Horm Res Paediatr, 2020, 93(1): 66-72.

[10] 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.

[11] Yılmaz GC, Kara C, Bitkin EC, *et al*. Comparison of triptorelin versus leuprolide in treatment of girls with central precocious puberty[J]. Eur Soc Paediatr Endocrinol, 2016, 86: 437.

[12] Phatarakijnirund V, Numbenjapon N, Kooanantkul C, *et al*. Final adult height in girls with idiopathic central precocious puberty treated with monthly leuprorelin acetate VS triptorelin

acetate[EB/OL]. [2022-10-12]. https://abstracts.eurospe.org/hrp/0089/eposters/hrp0089p2-p330_eposter.pdf.

[13] 章铭, 沈文霞. 醋酸曲普瑞林与醋酸亮丙瑞林缓释微球治疗特发性中枢性早熟临床效果比较[J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(9): 597-600.

[14] Massart F, Federico G, Harrell JC, *et al*. Growth outcome during GnRH agonist treatments for slowly progressive central precocious puberty[J]. Neuroendocrinology, 2009, 90(3): 307-314.

[15] 秦淼, 曹旺, 郑蕾, 等. 不同促性腺激素释放激素类似物治疗中枢性性早熟患儿的药物经济学评价[J]. 中国药物经济学, 2021, 16(11): 10-14.

[16] Kim SH, Huh K, Won S, *et al*. A significant increase in the incidence of central precocious puberty among Korean girls from 2004 to 2010[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0141844.

[17] Chen C, Zhang Y, Sun W, *et al*. Investigating the relationship between precocious puberty and obesity: a cross-sectional study in Shanghai, China[J]. BMJ Open, 2017, 7(4): e014004.

[18] Blumenthal H, Leen-Feldner EW, Babson KA, *et al*. Elevated social anxiety among early maturing girls[J]. Dev Psychol, 2011, 47(4): 1133-1140.

[19] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中枢性性早熟诊疗共识[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(6): 412-418.

[20] Lazar L, Meyerovitch J, de Vries L, *et al*. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2014, 80(4): 570-576.

[21] 潘玫麟. 曲普瑞林联合腹腔镜手术对轻度子宫内膜异位症并不孕患者血清LH、FSH、E_2的影响[J]. 现代医学与健康研究, 2021, 5(2): 37-39.

[22] 梁雁, 罗小平. 进一步规范中枢性性早熟的诊疗[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(6): 405-408.

[23] 廖燕飞, 刘桂英, 黄德秋. 卵泡刺激素和黄体生成素在女童性早熟诊断中的应用价值[J]. 实用医技杂志, 2022, 29(4): 383-385.

(编辑：刘玲玲)

广 告 索 引

封二 华领医药技术(上海)有限公司
封三 CSL Behring
封底 中国医药工业信息中心
前彩插1 赛诺菲(中国)投资有限公司
前彩插2 《世界临床药物》杂志征订信息
中彩插1 山东罗欣药业集团股份有限公司
中彩插2 北京泰德制药
后彩插1 山东齐鲁制药集团有限公司
后彩插2 上海君实生物医药科技股份有限公司
403 页：公益广告