【临床研究】

司坦唑醇对特发性中枢性性早熟患儿预测成人终身高及性腺发育的影响

王术梅，高丽艳*，杨淑雁，秦晓丰，张玉伶，王 静
（遵化市人民医院儿科，河北唐山 064200）

摘要：目的 探讨司坦唑醇联合常规治疗方案对特发性中枢性性早熟（idiopathic central precocious puberty，ICPP）患儿预测成人终身高（predicted adult height，PAH）及性腺发育的影响。**方法** 选取2018年6月至2020年6月于我院就诊的ICPP患儿80例，随机分为对照组（常规方案）和观察组（常规方案＋司坦唑醇），每组40例，比较两组患儿PAH及性腺发育情况。**结果** 治疗后，观察组生长速度、PAH均高于对照组（$P < 0.05$）；Tanner分期及阴毛分期优于对照组（$P < 0.05$）；左右卵巢容积小于对照组（$P < 0.05$）。观察组中，大骨龄（11～14岁）患儿达成PAH的效果优于小骨龄（8～11岁）者（$P < 0.05$）。两组患儿治疗期间均未出现严重药物相关不良反应。**结论** 司坦唑醇对儿童ICPP疗效显著，能明显提高PAH，改善症状，抑制性腺发育，且安全性良好，尤其对大骨龄患儿促生长作用更佳。

关键词：司坦唑醇；特发性中枢性性早熟；预测成人终身高；性腺发育
中图分类号：R725.8 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)03-0294-05
DOI：10.13683/j.wph.2024.03.009

Effects of stanozolol on predicting adult height and gonad development in children with idiopathic central precocious puberty

WANG Shumei, GAO Liyan*, YANG Shuyan, QIN Xiaofeng, ZHANG Yuling, WANG Jing
(*Department of Pediatrics, People's Hospital of Zunhua, Tangshan 064200, Hebei Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the effects of stanozolol combined with conventional therapy on predicting adult height (PAH) and gonadal development in children with idiopathic central precocious puberty (ICPP). ***Methods*** A total of 80 ICPP children admitted to our hospital from June 2018 to June 2020 were randomly divided into control group (routine regimen) and observation group (routine regimen＋stanozolol), with 40 cases in each group. The results of PAH and gonad development in the two groups were compared. ***Results*** After treatment, the growth rate and PAH in observation group were higher than those in control group ($P<0.05$). Tanner stage and pubic hair stage were better than control group ($P<0.05$). The volume of left and right ovary was lower than that of control group ($P<0.05$). In the observation group, the effect of children with large bone age (11 – 14 years old) to achieve PAH was better than that of children with small bone age (8 – 11 years old) ($P<0.05$). No serious drug-related adverse reactions occurred in the two groups during treatment. ***Conclusion*** Stanozolol is effective in the treatment of ICPP in children, can significantly improve the prediction of PAH, improve symptoms, inhibit gonadal development, and has good safety, especially for growth promotion in children with large bone age.

Key words: stanozolol; idiopathic central precocious puberty; predicted adult height; gonadal development

性早熟是一种在内外因素影响下儿童提早出现第二性征表现的内分泌疾病，其中特发性中枢性性早熟（idiopathic central precocious puberty，ICPP）较常见，女性发病率高于男性[1]。性早熟患儿性腺轴提前启动，引起第二性征提前出现，短期内生长速度较正常同龄人更快，整体生长周期缩短，骨骺提前愈合，导致成年后终身高较同龄正常人低[2]。同时，第二性征提早出现会引发患儿自卑、焦虑等不良情

收稿日期：2023-07-19；**修回日期：**2024-02-12
作者简介：王术梅，主治医师，研究方向：小儿内分泌。
通信作者：高丽艳，主任医师，研究方向：小儿内分泌。
基金项目：河北医学科学研究课题计划项目(20231876)

绪，影响正常生活及学习。

促性腺激素释放激素（gonadotropin-releasing hormone，GnRH）拟似物是临床上性早熟患儿的一线治疗药物，但其可能引发生长速度过慢，影响预测成人终身高（predicted adult height，PAH）[3]。司坦唑醇是一种蛋白同化类固醇类药物，能帮助改善性早熟患儿临床症状。研究表明，司坦唑醇能辅助GnRH 拟似物及重组人生长激素（recombinant human growth hormone，rhGH）进一步促进性早熟女童正常骨生长，有效改善 PAH[4—5]，但可能会加速青春期启动和进展，影响成年身高，故临床报道鲜见。

近年来临床实践表明，司坦唑醇在性激素水平较低或受抑制患儿的治疗中，并未使骨龄显著增加，且联合 GnRH 拟似物时身高收益更大。基于此，为进一步验证司坦唑醇的疗效，笔者采用司坦唑醇联合常规疗法治疗 ICPP 患儿，探究其对 PAH 及性腺发育的影响，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取 2018 年 6 月至 2020 年 6 月我院收治的 ICPP 患儿为研究对象。本研究经我院伦理委员会审核（20180408027）。

样本量计算：本研究为随机对照试验，以 PAH 为主要观测指标，根据文献 [1] 及预实验结果，对照组 PAH 均数为（150.54±4.36）cm，预计观察组 PAH 可升高 2.4 cm，设双侧 $\alpha = 0.05$，把握度为 90%。利用 PASS15 软件计算得观察组样本量 $n_1 = 36$，对照组 $n_2 = 36$，考虑失访、拒访情况 10%，最终每组样本量至少需 40 例，两组共 80 例，实际纳入 80 例受试者。

纳入标准：①符合 ICPP 相关诊断标准 [6]。②女性 [1]。③年龄 3 ～ 9 岁。④智力正常，无交流障碍。⑤既往未接受过相关药物治疗。⑥患儿家属对本研究知情同意。排除标准：①中枢神经系统器质性病变引发的继发性中枢性性早熟。②合并心脑肝肾等器官功能不全。③染色体检查结果异常。④骨骼异常。⑤侏儒症、甲状腺功能低下、营养不良等可能影响生长发育的疾病。⑥对研究用药过敏。

1.2 分组与方法

按区组随机化法进行随机分组，将 80 例患儿从 1 至 80 编号，录于随机数字表中，后选择随机数字表中任 1 行、任 1 列开始，依次读取 3 位数作为 1 个随机数录于编号下，遇到相同的随机数字舍弃，后将 80 个大小不等的随机数从小到大排序编号，将每个随机数对应排序序号记在随机数字表第 3 行，规定排序序号 1 ～ 40 为对照组，41 ～ 80 为观察组。

对照组给予 GnRH 拟似物（醋酸曲普瑞林注射液，成都天台山制药有限公司，1 ml ： 0.1 mg，180801）60 ～ 80 μg/kg 肌肉注射，每 4 周 1 次；rhGH（安徽安科生物工程股份有限公司，4 IU ： 1.33 mg ： 1 ml，20180722），一日 0.15 ～ 0.20 U/kg，于睡前 30 min 皮下注射，3 个月为 1 个疗程。观察组给予 GnRH 拟似物联合司坦唑醇片（广西南宁百会药业集团有限公司，2 mg/ 片，1805030），GnRH 拟似物用法、用量同对照组，司坦唑醇口服，一日 1 次，每次 20 ～ 35 μg/kg，3 个月为 1 个疗程。两组均治疗 2 个疗程。

1.3 观察指标

主要指标：于治疗前、治疗后采用 Payley-Pinneau 法测量计算 PAH[3]，PAH ＝实测身高 / 当前骨龄身高占成人身高的百分比。

次要指标包括生长速度、乳房 Tanner 分期、阴毛分期、卵巢容积、体质量、骨龄、不良反应：①于治疗前、治疗结束 6 个月后对患儿身高进行测量，计算年生长速度，年生长速度＝治疗结束 6 个月后身高－治疗前身高。②于治疗前后由我院专业医生对患儿身体进行检查，并评估乳房 Tanner 分期 [7]、阴毛分期 [8] 及卵巢容积，其中卵巢容积采用西门子 S2000 彩色多普勒超声诊断仪进行超声检测。③统计患儿不良反应发生情况，包括肝功能异常、多毛、嗓音粗及阴蒂肥大等女孩男性化表现、胰岛素水平异常等。具有方法为于治疗期间每 3 个月测量身高、体质量、性征，每 6 个月复查骨龄、盆腔 B 超、促性腺激素、暂时性胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor，IGF）-1 水平、空腹胰岛素等。观察组每半年复查 1 次肝功能。治疗后，每半年复查 1 次

身高、体质量、性征、盆腔B超等，并记录初潮呈现时间及月经情况。于随访时抽取外周静脉血4 ml，采用电化学发光免疫分析法检测促性腺激素、IGF-1及胰岛素（MODULAR Analytics E170电化学发光分析仪，瑞士Roche Holding AG公司）。④体质量：于治疗前后称量体质量（SH-200G身高体重测量仪，郑州上禾电子科技有限公司），体质量指数（body mass index，BMI）＝体质量（kg）/身高（m）^{2}。⑤参照文献[9]根据骨龄进行分组，将骨龄大于实际年龄1岁及以上患儿纳入大骨龄组，将骨龄小于实际年龄1岁患儿纳入小骨龄组，比较两组治疗后预完成最终身高程度。

1.4 统计学方法

采用SPSS22.0软件分析本研究数据，计量资料（年龄、生长速度、骨龄及卵巢容积等）经检验均符合正态分布，以（$\bar{x}\pm s$）表示，采用t检验；Tanner分期、阴毛分期为等级程度资料，以n(%)表示，采用Mann-Whitney U检验。$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患儿一般资料年龄、生长速度、骨龄差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表1。

表1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	年龄/岁	生长速度/cm·年$^{-1}$	骨龄/岁
观察组（n=40）	7.61±1.24	2.87±0.81	12.06±2.52
对照组（n=40）	7.46±1.18	2.96±0.84	11.71±2.46
χ^2/t值	0.554	0.488	0.629
P值	0.581	0.627	0.531

2.2 生长速度及PAH比较

治疗后，两组患儿生长速度、PAH均升高（$P<0.05$），且组间差异有统计学意义（$P<0.05$），见表2。

2.3 乳房Tanner分期比较

治疗前，组间乳房Tanner分期无统计学意义（$Z=0.640$，$P=0.970$）；治疗后，观察组乳房Tanner分期优于对照组，差异有统计学意义（$Z=10.720$，$P=0.030$），见表3。

表2 两组生长速度及PAH比较

Table 2 Comparison of growth rate and PAH between the two groups

组别	生长速度/cm·年$^{-1}$		PAH/cm	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=40）	2.87±0.81	7.03±1.96*	150.57±1.76	156.43±1.92*
对照组（n=40）	2.96±0.84	5.46±1.35*	150.89±1.78	153.48±1.86*
t值	0.488	4.172	0.809	6.979
P值	0.627	＜0.001	0.421	＜0.001

注：较治疗前，*$P<0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P<0.05$.

表3 两组乳房Tanner分期比较［n(%)］

Table 3 Comparison of Tanner staging of the breast between the two groups［n(%)］

分期	观察组（n=40）		对照组（n=40）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Ⅰ	0(0.00)	14(35.00)	0(0.00)	8(20.00)
Ⅱ	9(22.50)	19(47.50)	11(27.50)	12(30.00)
Ⅲ	17(42.50)	6(15.00)	14(35.00)	12(30.00)
Ⅳ	10(25.00)	1(2.50)	11(27.50)	7(17.50)
Ⅴ	4(10.00)	0(0.00)	4(10.00)	1(2.50)

2.4 阴毛分期比较

治疗前，组间阴毛分期无统计学意义（$Z=0.397$，$P=0.691$）；治疗后，观察组阴毛分期优于对照组，差异有统计学意义（$Z=3.416$，$P=0.001$），见表4。

表4 两组阴毛分期比较［n(%)］

Table 4 Comparison of staging of pubes between the two groups［n(%)］

分期	观察组（n=40）		对照组（n=40）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Ⅰ	11(27.50)	27(67.50)	10(25.00)	16(40.00)
Ⅱ	18(45.00)	10(25.00)	19(47.50)	13(32.50)
Ⅲ～Ⅴ	11(27.50)	3(7.50)	11(27.50)	11(27.50)

2.5 卵巢容积比较

治疗后，两组左右卵巢容积较前均降低，且组间差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 5。

表 5 两组卵巢容积比较

Table 5 Comparison of ovarian volume between the two groups

组别	左卵巢容积/ml		右卵巢容积/ml	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=40）	1.88±0.56	1.30±0.36*	1.97±0.66	1.25±0.32*
对照组（n=40）	1.91±0.54	1.49±0.39*	1.94±0.68	1.46±0.40*
t值	0.244	2.264	0.200	2.593
P值	0.808	0.026	0.842	0.011

注：较治疗前，*$P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P < 0.05$.

2.6 药物不良反应比较

两组患儿治疗期间定期接受相关检查，均未发现胰岛素、IGF-1 水平异常升高及肝功能异常。观察组治疗前后 IGF-1 为（397.52±126.44）μg/L、（415.28±117.96）μg/L，差异无统计学意义（t = 1.673，$P > 0.05$）。观察组和对照组达成年身高时，BMI 分别为（18.81±2.23）kg/m^2、（18.88±1.96）kg/m^2，组间差异无统计学意义（t = 0.149，$P > 0.05$）。观察组和对照组从治疗结束至初潮出现时间分别为（14.62±2.09）个月、（15.88±2.49）个月，组间差异无统计学意义（t = 1.089，$P > 0.05$）。随访两组在达 PAH、初潮后至少 1 年以上，未出现多毛、嗓音粗及阴蒂肥大等女孩男性化表现。

2.7 体质量比较

治疗后，观察组和对照组体质量分别为（22.88±2.42）kg/m^2；对照组为（22.57±2.31）kg/m^2，组间差异无统计学意义（t = 0.586，P = 0.560）。

2.8 不同骨龄对司坦唑醇干预效果

观察组有 14 例小骨龄患儿治疗后完成最终成人身高的（80.12±8.29）%，对照组 26 例大骨龄患儿治疗后完成最终成人身高的（87.65±8.96）%。组间比较差异有统计学意义（t = 2.600，P = 0.013）。

3 讨论

性早熟一般是女童 8 岁前或男童 9 岁前出现第二性征的一种表现[10]。临床上将性早熟分为 3 种类型，其中中枢性性早熟较常见且多发，而女童中枢性性早熟以 ICPP 为常见[11]。近年来，随着生活水平不断提高，很多儿童都存在营养过剩问题，性早熟发生率逐年升高，且女性明显多于男性[12]。性早熟患儿受性激素影响，体格出现短暂加速增长，骨骺提前愈合，影响 PAH；同时，性早熟第二性征提前发育与患儿年龄、心理不匹配，导致出现内向、抑郁、自卑等不良情绪[13]。因此，对于性早熟患儿，应及时采用相应措施以延缓骨骼成熟，提高最终成年身高，改善不良心理。

GnRH 拟似物是目前治疗性早熟的一线药物，其疗效确切，能通过抑制患儿卵泡刺激素、性腺激素分泌，达到控制患儿第二性征发育、延缓骨骼快速成熟的目的。然而，其对于 PAH 严重受损的大龄患儿，疗效不十分理想，且其临床疗效受患儿年龄、骨龄、疗程、身高等因素影响，远期不良反应不确切，往往建议联合生长激素进行治疗[14]。司坦唑醇是一种由人工合成的雄激素衍生物，具有促进蛋白质合成、抑制组织蛋白异生、改善营养状态、促进生长发育等作用[15]，同时还能够减轻不良反应[16—17]。研究显示，司坦唑醇在性早熟患儿的治疗中具有较好辅助价值，能显著提高生长速度，改善临床症状[18]。

本研究结果显示，治疗后观察组生长速度、PAH 均高于对照组，表明司坦唑醇联合治疗性早熟患儿效果确切，对生长速度、PAH 均有较好提升效果，与以往研究结果一致。分析原因可能与司坦唑醇的促生长作用有关。目前，临床对于司坦唑醇促生长作用机制尚未明确，但已有学者进行了相关研究，发现司坦唑醇能提高患儿 IGF-1 分泌与表达，进而促进软骨细胞生长，达到促生长效应，认为其机制可能与促生长因子水平变化有关[19]。

性腺相关器官提早发育是性早熟的一种表现形式，临床可通过儿童性发育检测评估性早熟发生发

展，其中女童可通过观察乳房是否发育、阴毛出现及卵巢大小等性腺发育情况进行判断。本研究中，治疗后观察组患儿乳房 Tanner 分期、阴毛分期优于对照组，卵巢容积小于对照组，表明联合司坦唑醇治疗能有效抑制性腺发育，改善患儿临床症状，进一步证实司坦唑醇治疗性早熟具有较好优势。同时，两组均未出现药物相关不良反应，表明 GnRH 拟似物联合司坦唑醇治疗性早熟患儿安全性较佳。

本研究中，治疗后观察组 BMI 与对照组比较无显著差异，提示司坦唑醇治疗 ICPP 患儿并不会增加体质量，其原因可能与本研究使用司坦唑醇剂量较小有关。同时，本研究还对不同骨龄患儿采用司坦唑醇的疗效进行对比，结果示大骨龄时司坦唑醇能更有效地实现身高年龄对骨龄的追赶。推测原因可能为骨龄越大，生长潜力越小，从而在使用 GnRH 拟似物过程中会出现生长减速等情况，而加用司坦唑醇能多途径促进生长板骨细胞增殖，激活雌激素受体，增加 IGF-1 合成，进而促进软骨细胞生长，达到促生长效应。

4 结论

综上所述，司坦唑醇对 ICPP 患儿疗效确切，能提高患儿 PAH，抑制性腺发育，且安全性良好，不会引发肥胖等问题，尤其对大骨龄 ICPP 患儿疗效更显著。

参考文献：

[1] 刘庆, 冯娜, 薛峥峰, 等. 促性腺激素释放激素拟似剂对儿童特发性性早熟各生长指标的影响[J]. 中国性科学, 2019, 28(6): 118-120.

[2] 吴洁, 朱丽萍, 吴久玲, 等. 女性性早熟的诊治共识[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(2): 135-138.

[3] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 2125-2218.

[4] Vottero A, Pedori S, Verna M, *et al*. Final height in girls with central idiopathic precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog and oxandrolone[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(4): 1284-1287.

[5] 李燕虹, 朱顺叶, 马华梅, 等. 促性腺激素释放激素类似物联合司坦唑醇治疗改善大骨龄特发性中枢性性早熟女孩成年身高的疗效评价[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(11): 807-812.

[6] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 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.

[7] 李桂梅, 高飞, 蒋莎义, 等. 实用儿科内分泌与遗传代谢病[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 174-183.

[8] 梁立阳, 李芳萍. 性早熟的诊断与治疗要点[J]. 药品评价, 2016, 8(3): 27-31.

[9] 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.

[10] 高海燕, 钟婕, 吴清芬. 儿童中枢性性早熟的临床特征及相关危险因素分析[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2022, 6(22): 134-137.

[11] 胡姝雯, 李佳, 白改改. 中枢性性早熟女性儿童指标检测及其危险因素分析[J]. 海南医学, 2020, 31(7): 885-889.

[12] Aguirre RS, Eugster EA. Central precocious puberty: from genetics to treatment[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2018, 32(4): 343-354.

[13] 吴燕, 王春生. 性早熟女童智力自我意识和心理社会适应行为调查[J]. 中国学校卫生, 2020, 41(10): 1499-1501.

[14] 刘亚萍, 汪晓霞, 郭丽格, 等. 司坦唑醇联合促性腺激素释放激素拟似物治疗对中枢性性早熟患儿生长速度的影响[J]. 中国医学创新, 2022, 19(1): 117-120.

[15] 蔡小花, 罗颖. 环孢素A联合司坦唑醇治疗慢性再生障碍性贫血患者的临床疗效及其对外周血象的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(18): 123-125.

[16] Ozcagli E, Kara M, Kotil T, *et al*. Stanozolol administration combined with exercise leads to decreased telomerase activity possibly associated with liver aging[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(1): 405-413.

[17] Lemma T, de Barros Souza F, Tellez Soto CA, *et al*. An FT-Raman, FT-IR, and quantum chemical investigation of stanozolol and oxandrolone[J]. Biosensors(Basel), 2017, 8(1): 1-15.

[18] 刘亚军, 庞敏, 黄丽敏, 等. 促性腺激素释放激素类似物联合司坦唑醇对特发性中枢性性早熟女性患儿的身高影响[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(34): 86-89.

[19] 朱顺叶, 余振华, 马华梅, 等. 司坦唑醇对促性腺激素释放激素拟似物处理后的青春期大鼠生长板软骨细胞IGF-1 mRNA表达及其蛋白合成、分泌的影响[J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2009, 5(1): 48-53.

(编辑：虞 瑛)