



中枢性性早熟的金标准治疗

——GnRHa(促性腺激素释放激素类似物)

文 / 首都儿科研究所附属儿童医院 黎靖



黎靖,首都儿科研究所附属儿童医院药学部主管药师,多次参与单位组织的科普活动,并获得奖项。致力于实现全民安全用药与素质提升。

中枢性性早熟(CPP)是一种常见的儿科内分泌疾病,其中女孩的发病率要高于男孩。CPP的发病原因是患儿的下丘脑-垂体-性腺轴(HPGA)功能提前启动,促性腺激素释放激素分泌增加,导致性腺发育,使得女孩在8岁前、男孩在9岁前第二性征提前出现。同时,CPP患儿的生长速率较正常儿童快,骨龄也往往超过其实际年龄;但是,患儿的生长潜能受损,患儿的终身高会受到影响。此外,CPP还会导致患儿的心理健康受到较大的影响。因此,CPP的早期诊断和及时治疗对维持患儿的身心健康发展至关重要。

GnRHa(促性腺激素释放激素类似物)为目前治疗CPP患儿的标准药物。GnRHa通过与垂体上的GnRH受

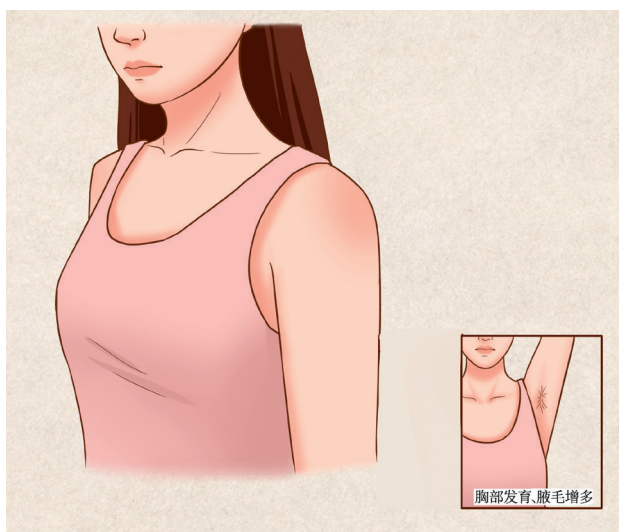
体结合,抑制已经启动的下丘脑-垂体-性腺轴,使促性腺激素分泌减少,从而有效控制CPP患儿的性发育进程,并延缓骨骼成熟,防止骨骺过早闭合,改善最终成年身高,同时避免相关心理健康问题的产生。下面,我们将从GnRHa的治疗指征、分类、用药疗程与监测、不良反应以及与生长激素的联用等五个方面进行简要概述。

一、GnRHa的治疗指征

GnRHa治疗是以改善最终成年身高为主要目的,因此适用指征为生长潜能明显受损和同时还有剩余生长潜能的患儿,即骨龄明显超前而骺端尚未开始融合者。对于性成熟进程缓慢以及成年预期身高不受影响的患儿,则不需要采用GnRHa治疗。然而,人体的生长发育进程是动态的,因此对于治疗的必要性评估也应是动态的——对于那些初步评价为暂时不需要GnRHa治疗的患儿,仍需定期复查身高和骨龄变化,同时再次评估治疗的必要性,并按需制订治疗方案。

二、GnRHa的分类

GnRHa包括曲普瑞林、亮丙瑞林和戈舍瑞林等,根据患儿特点临床上可采用不同的给药剂量和给药间



隔。其中,每月给药一次(亮丙瑞林3.75 mg或曲普瑞林3.75 mg)或每3个月给药一次(亮丙瑞林11.25 mg)的缓释剂型在国内最为常用;国外还有6个月的缓释剂型以及皮下植入剂(如组氨瑞林)的临床应用。缓释剂型的给药方式为皮下注射或肌肉注射,而皮下植入剂则需要采取小型外科手术进行装置的放置和取出。

关于不同给药剂型之间是否有药效方面的差异,有很多研究也进行了比较与探讨。Min的研究调查了1个月和3个月GnRHa制剂的疗效差异,结果表明:3个月的GnRHa制剂显示出了与1个月制剂相当的短期疗效。Thanaporn也做了类似的研究,结果同样表明:尽管每3个月一次的治疗方案在短期内提供了更强的激素抑制和生长控制,但最终并未导致预测最终成年身高的显著性差异。韩国CPP临床实践指南中也同样指出,不同给药间隔的GnRHa制剂的治疗效果没有差异,建议根据个体情况选择药物。

三、GnRHa的用药疗程与监测

GnRHa的用药疗程因人而异,一般建议持续治疗2年以上。用药期间应每3~6个月进行一次短期临床评估,监测骨龄以及促性腺激素和性激素水平,评估下丘脑—垂体—性腺轴抑制情况,以确定身体发育情况和生长速率。同时,需要强调:停止GnRHa治疗的时间应基于患者对身高的满意度、生活质量以及与同龄人同期性发育的需求,而不是仅仅基于骨龄。

四、GnRHa的不良反应

GnRHa的不良反应发生率较低,且大多数报道的不良事件与GnRHa本身的关联性尚不清楚。数十年的经验表明,长期应用GnRHa治疗是安全和有效的。GnRHa在治疗过程中偶尔会出现注射部位反应(如皮疹、肿胀、瘙痒)、潮红、头痛、肌肉疼痛等轻微不良反应,但通常不影响治疗。此外,还有报道患儿在应用GnRHa治疗后出现阴道出血、无菌性脓肿、骨骺滑脱以及严重过敏反应等少见情况。然而,尽管这些不良反应的发生频率较低,但临床应用时仍需关注用药期间不良反应的发生情况,以便当严重不良反应发生时能及时停药并采取治疗措施。

五、GnRHa与生长激素的联合应用

一些报告表明,部分CPP患者在单独应用GnRHa后会出现生长减速,这一现象的发生可能与胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平的生物活性降低有关。因此,后期在临床上开展了如下研究:对于接受GnRHa治疗后预测成年身高较低或生长速率下降明显的CPP患儿,在GnRHa中额外添加生长激素以弥补IGF-1的下降,并比较前后的治疗效果。一项荟萃分析评估了这种联合治疗的效果和安全性。研究共纳入了6项随机对照试验(RCT)和6项临床对照试验(CCT),共包含409名患儿。结果表明:在对患儿最终身高的改善方面,GnRHa和生长激素联合治疗要优于单独使用GnRHa。但是,并非所有接受GnRHa治疗的CPP患儿都需要联合使用生长激素,只有当患儿在用药期间出现生长速度减慢、生长潜能受损,且预期的最终成年身高无明显改善时,才可以考虑联合治疗。此外,联用时需注意监测生长激素不良反应的发生情况,定期监测血清IGF-1等指标以评估用药的安全性和有效性。

综上所述,GnRHa是国内外治疗CPP的金标准药物,但在使用时需严格把握用药指征,采取个体化用药方式,并在治疗过程中密切关注患儿的性发育进程、生长情况及安全性指标。另外,对于CPP患儿除了可以采取药物治疗的方式以外,也可以进行生活方式的调节。比如,在日常生活中帮助患儿改善饮食结构,均衡营养,适当增加运动,保证充足睡眠,都有利于体内分泌激素水平尽可能恢复到正常状态。**药物与人**