

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research维生素 D 联合低剂量醋酸曲普瑞林治疗
中枢性性早熟女童的临床研究Clinical trial of vitamin D combined with low – dose triptorelin acetate in the
treatment of girls with central precocious puberty王 忻, 李 敏, 邓 茜,
王娟娟(安徽省儿童医院 内分泌代谢科, 安徽 合肥
230011)WANG Xin, LI Min,
DENG Qian, WANG Juan – juan(Department of Endocrinology and
Metabolism, Anhui Provincial Children's
Hospital, Hefei 230011, Anhui Province,
China)基金项目: 国家卫生健康委医药卫生科技发展
基金资助项目 (WA2020HK23)作者简介: 王忻 (1985 –), 女, 主治医师, 主要从
事儿童内分泌与代谢方面的研究和
工作

通信作者: 王娟娟, 副主任医师

MP: 13856986374

E – mail: 307169410@qq.com

摘要:目的 观察低剂量醋酸曲普瑞林注射液结合维生素 D 滴剂治疗中枢性性早熟 (CPP) 女童的疗效。**方法** 将 CPP 患儿按照队列法分为试验组与对照组。试验组患儿予以低剂量醋酸曲普瑞林注射液 $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 肌内注射, 每 4 周进行 1 次, 同时每天予以维生素 D 滴剂 400 单位口服。对照组患儿予以常规剂量治疗, 初始剂量 $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 肌内注射, 后续每 4 周以 $80 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量维持治疗。2 组患儿均持续治疗 12 个月。比较 2 组患儿的临床疗效、体格发育情况、性激素水平、下丘脑 – 垂体 – 性腺轴相关肽与激素分泌水平, 并进行安全性评价。**结果** 试验组入组 42 例, 对照组入组 37 例。治疗后, 试验组和对照组的总有效率分别为 90.48% (38 例/42 例) 和 78.38% (29 例/37 例), 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 试验组和对对照组预计成年期终身高分别为 (164.59 ± 4.35) 和 (162.38 ± 5.21) cm, 骨龄差值分别为 (1.07 ± 0.28) 和 (1.24 ± 0.29) 岁, 生长速率分别为 (5.35 ± 1.17) 和 (5.93 ± 1.24) $\text{cm} \cdot \text{year}^{-1}$, 雌二醇分别为 (13.11 ± 5.67) 和 (16.08 ± 4.73) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 黄体生成素分别为 (1.49 ± 0.20) 和 (2.15 ± 0.18) $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, 卵泡刺激素分别为 (4.95 ± 0.74) 和 (6.14 ± 0.87) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 神经肽类激素分别为 (1.02 ± 0.19) 和 (1.20 ± 0.40) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 神经激肽 B 分别为 (0.35 ± 0.08) 和 (0.41 ± 0.08) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 抗米勒管激素分别为 (3.88 ± 0.36) 和 (4.15 ± 0.40) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, 胰岛素样生长因子 – 1 分别为 (216.91 ± 25.43) 和 (231.64 ± 30.87) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 25 – 羟维生素 D 水平分别为 (28.42 ± 4.52) 和 (26.15 ± 3.73) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。试验组的上述指标与对照组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。试验组的药物不良反应主要有恶心呕吐、注射部位疼痛肿胀, 对照组的药物不良反应主要有少量阴道出血、恶心呕吐、注射部位疼痛肿胀、注射部位附近红疹。试验组和对对照组的药物不良反应总发生率分别为 7.14% (3 例/42 例) 和 16.22% (6 例/37 例), 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** CPP 患儿应用低剂量醋酸曲普瑞林注射液结合维生素 D 滴剂, 能够改善临床疗效、体格发育情况、生长发育相关因子、性激素及下丘脑 – 垂体 – 性腺轴相关肽与激素分泌水平, 减缓第二性征发育, 抑制性腺发育, 并且安全性较好。

关键词: 醋酸曲普瑞林注射液; 维生素 D 滴剂; 中枢性性早熟; 下丘脑 – 垂体 – 性腺轴; 体格发育

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.11.003

中图分类号: R977.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)11-1511-06

Abstract: Objective To observe the efficacy of low – dose triptorelin acetate injection combined with vitamin D drop in the treatment of central precocious puberty (CPP) in girls. **Methods** CPP children were divided into treatment group and control group using a cohort method.

The treatment group received a low-dose of triptorelin acetate injection at $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ *via* intramuscular injection every 4 weeks, along with oral vitamin D drop at 400 units. The control group received standard dose treatment, starting with an initial dose of $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ *via* intramuscular injection, followed by a maintenance dose of $80 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ every 4 weeks. Both groups were treated continuously for 12 months. The clinical efficacy, physical development, hormone levels, secretion levels of peptides and hormones related to the hypothalamic-pituitary-gonadal axis were compared between the two groups, along with safety evaluation. **Results** During the trial, 42 cases were included in the treatment group and 37 cases in the control group. After treatment, the overall effective rates for the treatment and control groups were 90.48% (38 cases/42 cases) and 78.38% (29 cases/37 cases), respectively, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). After treatment, the predicted adult height for the treatment and control groups was (164.59 ± 4.35) and (162.38 ± 5.21) cm, respectively; the differences in bone age were (1.07 ± 0.28) and (1.24 ± 0.29) years; the growth rates were (5.35 ± 1.17) and (5.93 ± 1.24) $\text{cm} \cdot \text{year}^{-1}$; estradiol levels were (13.11 ± 5.67) and (16.08 ± 4.73) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; luteinizing hormone levels were (1.49 ± 0.20) and (2.15 ± 0.18) $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$; follicle-stimulating hormone levels were (4.95 ± 0.74) and (6.14 ± 0.87) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; neuropeptide kisspeptin levels were (1.02 ± 0.19) and (1.20 ± 0.40) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; neurokinin B levels were (0.35 ± 0.08) and (0.41 ± 0.08) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; anti-Müllerian hormone levels were (3.88 ± 0.36) and (4.15 ± 0.40) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$; insulin-like growth factor-1 levels were (216.91 ± 25.43) and (231.64 ± 30.87) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 25-hydroxyvitamin D levels were (28.42 ± 4.52) and (26.15 ± 3.73) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, with statistically significant difference (all $P < 0.05$). The main adverse drug reactions in the treatment group included nausea and vomiting, as well as pain and swelling at the injection site. In the control group, the main adverse drug reactions included slight vaginal bleeding, nausea and vomiting, pain and swelling at the injection site and rashes near the injection site. The overall incidence of adverse drug reactions in the treatment group and control group were 7.14% (3 cases/42 cases) and 16.22% (6 cases/37 cases), without statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** In children with CPP, the application of low-dose triptorelin combined with vitamin D drop can improve clinical efficacy, physical development, growth-related factors, hormone levels and the secretion levels of peptides and hormones associated with the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. It can also slow the development of secondary sexual characteristics and inhibit gonadal development, while demonstrating good safety.

Key words: triptorelin acetate injection; vitamin D drop; central precocious puberty; hypothalamic-pituitary-gonadal axis; physical development

中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)属于性早熟常见的类型之一,主要指下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic pituitary gonadal, HPG)功能过早激活,促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)的脉冲分泌增强,进而引起性腺发育、性激素分泌增加,最终导致第二性征早于正常时间出现、骨骼过早闭合,对患儿的身心健康发展造成负面影响^[1]。其中,女童 CPP 的发病率约为男童的 5~10 倍^[2]。因此,探寻安全有效的治疗方法,延缓 CPP 患儿的发育进程尤为重要。已有研究表明,多数 CPP 患儿均存在维生素 D 缺乏的情况,适当补充维生素 D 可能有助于预防 CPP 的发生^[3]。醋酸曲普瑞林属于促性腺激素释放激素激动药(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRHa),其能够延缓 CPP 患儿的性腺发育、抑制性激素的过度分泌,并可防止过快的生长发

育,然而,关于醋酸曲普瑞林剂量的选择上仍存在争议^[4]。此外,单独使用醋酸曲普瑞林难以有效平衡 CPP 患儿的骨骼生长,在临床应用之中,其整体治疗效果并不理想^[5]。基于上述情况,本研究旨在观察低剂量醋酸曲普瑞林注射液联合维生素 D 滴剂治疗 CPP 女童的临床疗效与安全性。

材料、对象与方法

1 病例选择

2022 年 3 月至 2023 年 3 月以我院就诊的 CPP 患儿入选为研究对象。本研究经安徽省儿童医院伦理委员会批准(伦理批号:EYLL-2024-047)。

诊断与入选标准 满足《女性性早熟的诊治共识》^[6]中 CPP 诊断标准。①女性;②年龄 7~12 岁;③具

备正常语言交流能力;④骨龄大于实际年龄1岁及以上。

排除标准 ①其他原因引起的性早熟;②合并先天性疾病;③合并影响生长发育的其他疾病;④乳房、阴毛 Tanner 分期Ⅳ期及以上;⑤研究涉及治疗方法不耐受。

2 药品与仪器

醋酸曲普瑞林注射液,规格:每支 3.75 mg,批号:002693,注册证号:国药准字 H20140298,法国 Ipsen Pharma Biotech 公司生产;维生素 D 滴剂,规格:每粒 400 单位,批号: D2407082,批准文号:国药准字 H20113033,青岛双鲸药业股份有限公司生产。神经激肽 B(neurokinin B,NKB)酶联免疫法试剂盒,温州科森生物科技有限公司生产;神经肽吻素(kisspeptin,KISS)酶联免疫法试剂盒,上海玛筠生物科技有限公司生产。

i 1000 化学发光免疫分析仪,迈克生物股份有限公司产品;DC-75 彩色多普勒超声诊断系统,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司产品。

3 分组与治疗方法

根据队列法将 CPP 患儿分为试验组与对照组。试验组患儿予以低剂量醋酸曲普瑞林 $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 肌内注射,每 4 周进行 1 次,同时予以维生素 D 滴剂口服,每次 400 单位。对照组患儿予以常规剂量治疗,初始剂量 $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 肌内注射,后续每 4 周以 $80 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 维持剂量。2 组患儿均持续治疗 12 个月。

4 观察指标

体格发育情况 统计治疗前后 2 组患儿的体格发育情况。用 G-P 法测量骨龄(bone age,BA),并计算骨龄差值(ΔBA)^[7];预计成年期终身高=实际测量身高/G-P 法计算出的当今骨龄身高 $\times 100\%$;生长速率($\text{cm} \cdot \text{年}^{-1}$)=两次身高测量值之差(cm)/[测量间隔时间(d)/365]^[8]。

第二性征发育情况 用 Tanner 分期^[9]评估治疗前后 2 组患儿的乳房、阴毛发育情况。

生殖系统超声参数 行超声检查测定治疗前后 2 组患儿的子宫、卵巢容积及最大卵泡直径。

性激素水平 用化学发光免疫分析仪检测 2 组患儿治疗前后雌二醇(estradiol, E_2)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)的水平。

HPG 轴相关肽与激素分泌水平 用酶联免疫试验法检测治疗前后 2 组患儿血清的 NKB 和 KISS 水平,用化学发光免疫分析仪检测抗米勒管激素(anti-Müllerianhormone, AMH)水平。

生长发育相关因子水平 用化学发光免疫法检

测治疗前后 2 组患儿胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、25-羟维生素 D [$25\text{-hydroxyvitamin D}$, 25-(OH)D]水平。

临床疗效评价 参考文献[10]的方法进行评价,分为控制、改善和无效。控制:阴毛停止生长、阴道分泌物消失、乳房大小恢复至青春前期,骨龄符合生理年龄, $\text{LH} < 2.5 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, $\text{FSH} < 5 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 激发试验 $\text{LH}/\text{FSH} < 0.6$, B 超检测卵巢容积 $< 1 \text{ mL}$;改善:阴毛生长缓慢、阴道出血、阴道分泌物消失,乳房缩小,骨龄增长与身高相对生长速度接近, $\text{LH} < 2.5 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, $\text{FSH} < 5 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 激发试验 $\text{LH}/\text{FSH} \leq 1$, B 超检测卵巢容积 $1 \sim 2 \text{ mL}$;无效:阴毛继续生长,外生殖器、乳房无明显变化,骨龄增长速度/身高相对年龄增长速度 > 1 , $\text{LH} \geq 2.5 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, $\text{FSH} \geq 5 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 激发试验 $\text{LH}/\text{FSH} \geq 1$, B 超提示子宫、卵巢容积继续增长。总有效率 = (控制例数 + 改善例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

安全性评价 统计 2 组患儿治疗期间药物不良反应发生情况。

5 统计学方法

用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法;等级资料比较用 Wilcoxon 秩和检验。

结 果

1 一般资料

本研究试验组入组 42 例患儿,对照组入组 37 例患儿。2 组患儿的发病年龄、初诊年龄、初诊身高、遗传靶身高、体质量及初诊骨龄比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

表 1 2 组患者一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general information in two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n=37$)	Treatment ($n=42$)
Age of onset (year)	7.56 ± 1.24	7.35 ± 1.37
Age at first diagnosis (year)	7.57 ± 0.74	7.38 ± 0.84
Height at first diagnosis (cm)	123.97 ± 4.03	124.68 ± 3.41
Genetic target height (cm)	159.11 ± 5.74	160.37 ± 6.87
Body weight (kg)	36.02 ± 5.41	34.87 ± 5.28
Bone age at first diagnosis (year)	8.43 ± 2.14	8.79 ± 2.09

Treatment group: Low-dose triptorelin acetate $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ intramuscular injection, once every four weeks and oral vitamin D 1 capsule per day; Control group: Triptorelin acetate was injected intramuscularly at an initial dose of $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, followed by a maintenance dose of $80 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ every 4 weeks.

2 2组患儿体格发育情况的比较

治疗前,2组患儿的预计成年期终身高、 Δ BA和生长速率比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),治疗后,2组患儿的预计成年期终身高均显著上升, Δ BA、生长速率均显著降低(均 $P<0.05$),且试验组治疗后的预计成年期终身高显著高于对照组, Δ BA、生长速率均显著低于对照组(均 $P<0.05$),见表2。

3 2组患儿第二性征发育情况的比较

2组患儿治疗前、后以及组间乳房、阴毛Tanner分期分布比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表3。

4 2组患儿生殖系统超声参数的比较

治疗前,2组患儿的子宫容积、卵巢容积、最大卵泡直径比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),治疗后,2组患儿的上述指标均显著降低,且试验组均显著低于对照组(均 $P<0.05$),见表4。

5 2组患儿性激素、HPG轴相关肽、激素分泌水平和生长发育相关因子的比较

治疗前,2组患儿 E_2 、LH、FSH、KISS、NKB、AMH、IGF-1和25-(OH)D水平比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后,2组患儿的 E_2 、LH、FSH、KISS、NKB、AMH和IGF-1水平均显著降低,25-(OH)D水平均显著升高,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),且试验组治疗后的上述指标与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。结果见表5。

6 2组患儿的临床疗效评价

治疗后,试验组和对照组总有效率分别为90.48%(38例/42例)和78.38%(29例/37例),在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$),见表6。

7 安全性评价

试验组患儿出现恶心呕吐1例、注射部位疼痛肿胀2例,药物不良反应总发生率为7.14%(3例/

表2 2组患儿体格发育情况的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of physical development in two groups ($\bar{x}\pm s$)

Item	Control($n=37$)		Treatment($n=42$)	
	Before treatment	Before treatment	Before treatment	After treatment
Expected lifelong high in adulthood(cm)	159.92 $\pm$ 4.87	162.38 $\pm$ 5.21 [*]	158.73 $\pm$ 5.19	164.59 $\pm$ 4.35 ^{*#}
Δ BA(year)	1.57 $\pm$ 0.37	1.24 $\pm$ 0.29 [*]	1.62 $\pm$ 0.34	1.07 $\pm$ 0.28 ^{*#}
Growth rate($\text{cm}\cdot\text{year}^{-1}$)	7.24 $\pm$ 3.15	5.93 $\pm$ 1.24 [*]	7.13 $\pm$ 2.86	5.35 $\pm$ 1.17 ^{*#}

BA: Bone age; Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P<0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P<0.05$.

表3 2组患儿第二性征发育情况的比较($n,\%$)

Table 3 Comparison of the development of secondary sexual characteristics in two groups($n,\%$)

Item	Control($n=37$)		Treatment($n=42$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Tanner staging of breasts				
II	21(56.76)	20(54.05)	23(54.76)	24(57.14)
III	16(43.24)	17(45.95)	19(45.24)	18(42.86)
Tanner staging of pubic hair				
I	11(29.73)	8(21.62)	13(30.95)	11(26.19)
II	20(54.05)	22(59.46)	24(57.14)	26(61.90)
III	6(16.22)	7(18.92)	5(11.90)	5(11.90)

表4 2组患儿生殖系统超声参数的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of reproductive system ultrasound parameters in two groups($\bar{x}\pm s$)

Item	Control($n=37$)		Treatment($n=42$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Uterine volume(mL)	4.16 $\pm$ 0.50	2.90 $\pm$ 0.53 [*]	4.08 $\pm$ 0.59	2.58 $\pm$ 0.44 ^{*#}
Ovarian volume(mL)	2.77 $\pm$ 0.43	1.44 $\pm$ 0.23 [*]	2.68 $\pm$ 0.35	1.32 $\pm$ 0.19 ^{*#}
Maximum follicle diameter(cm)	0.73 $\pm$ 0.26	0.52 $\pm$ 0.16 [*]	0.79 $\pm$ 0.31	0.43 $\pm$ 0.14 ^{*#}

Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P<0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P<0.05$.

表 5 2 组患儿性激素水平、HPG 轴相关肽与激素分泌水平及生长发育相关因子水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of sex hormone levels, HPG axis - related peptides, hormone secretion levels and growth and development - related factor levels in two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 37$)		Treatment($n = 42$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
E ₂ (pg · mL ⁻¹)	28.02 ± 6.49	16.08 ± 4.73 *	30.17 ± 7.48	13.11 ± 5.67 * #
LH(U · L ⁻¹)	21.94 ± 3.82	2.15 ± 0.18 *	20.49 ± 3.78	1.49 ± 0.20 * #
FSH(pg · mL ⁻¹)	14.57 ± 3.70	6.14 ± 0.87 *	13.69 ± 3.43	4.95 ± 0.74 * #
KISS(μg · L ⁻¹)	1.56 ± 0.41	1.20 ± 0.40 *	1.61 ± 0.35	1.02 ± 0.19 * #
NKB(μg · L ⁻¹)	0.82 ± 0.34	0.41 ± 0.08 *	0.76 ± 0.27	0.35 ± 0.08 * #
AMH(ng · L ⁻¹)	4.91 ± 0.28	4.15 ± 0.40 *	4.83 ± 0.35	3.88 ± 0.36 * #
IGF - 1(ng · mL ⁻¹)	473.18 ± 60.27	231.64 ± 30.87 *	485.23 ± 67.91	216.91 ± 25.43 * #
25 - (OH)D(μg · L ⁻¹)	22.34 ± 2.30	26.15 ± 3.73 *	23.04 ± 2.79	28.42 ± 4.52 * #

E₂: Estradiol; LH: Luteinizing hormone; FSH: Follicle - stimulating hormone; KISS: Kisspeptin; NKB: Neurokinin B; AMH: Anti - Müllerianhormone; IGF - 1: Insulin - like growth factor - 1; 25 - (OH)D: 25 - hydroxyvitamin D; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$.

表 6 2 组临床疗效评价的比较($n, \%$)

Table 6 Comparison of efficacy between two groups ($n, \%$)

Item	Control($n = 37$)	Treatment($n = 42$)
Control	5(13.51)	11(26.19)
Improve	24(64.86)	27(64.29)
Ineffective	8(21.62)	4(9.52)
Overall effectiveness rate	29(78.38)	38(90.48)

42 例);对照组患儿出现少量阴道出血 1 例、恶心呕吐 2 例、注射部位疼痛肿胀 2 例、注射部位附近红疹 1 例,药物不良反应总发生率为 16.22%(6 例/37 例)。试验组患儿药物不良反应率虽低于对照组,但在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

CPP 作为一种常见的儿科内分泌紊乱疾病,对患儿的生长发育存在诸多不良影响,会导致患儿骨骼生长期缩短,在短期内加速骨骼生长,最终导致骨骺闭合提前,过早出现第二性征。目前,临床治疗 CPP 的主要目标是延缓第二性征的发育,优化患儿成年后的身高状况,治疗药物首选 GnRHa。其中,醋酸曲普瑞林为常用 GnRHa,其机制主要是通过降低垂体的敏感性,竞争性结合 GnRH 受体,抑制促性腺激素的释放,进而延缓性腺发育,有效控制 CPP 患儿第二性征的生长速度^[11]。IGF - 1 属于生长素介质,在性早熟患儿中水平较高,能够促进骨骼生长、性器官发育及第二性征的出现,在患儿的生长发育进程中扮演着重要角色^[12]。相关研究表明,长期且足量地使用 GnRHa 能够对 IGF - 1 及生长激素的分泌产生显著的抑制效

果,进而有效减缓骨骼生长速度^[13],然而,药物使用过量可能会导致患儿的生长过度减缓,对其正常发育造成负面影响。赵庆贺等^[14] 研究中指出,低剂量醋酸曲普瑞林能够明显改善性早熟儿童的生长发育状况、降低骨龄,同时对性激素水平(E₂、LH、FSH 水平降低)也有着积极的改善作用。另外,李建英等^[4] 研究中指出,对特发性中枢性性早熟患儿而言,应用不同剂量的醋酸曲普瑞林均能取得较好的临床疗效,患儿的发育指标(预测成年身高、身高标准差分值与骨龄升高、生长速率降低)、性激素水平(E₂、LH、FSH 水平降低)及骨代谢指标(骨钙素 N 端中分子片段、I 型原胶原氨基端肽水平降低)均得到有效改善,不过低剂量醋酸曲普瑞林在安全性方面上更具有优势,这主要是因为该阶段的患儿正处于生长发育过程中,身体功能尚未达到完善状态,若长期应用高剂量的醋酸曲普瑞林有可能引发药物过激反应,对患儿的身体健康造成潜在威胁。

维生素 D 作为一种固醇类衍生物,其主要生物活性形式为 25 - (OH)D,在人体生理过程中,其参与调节骨形成和再吸收的过程,对维持钙稳态以及骨代谢平衡起着至关重要的作用,鉴于性早熟患儿生长速率加快,身体对维生素 D 的需求量也相应增加^[15]。维生素 D 能够对垂体性腺轴的功能产生影响,具备抑制性早熟并降低乳房发育风险的作用。在孙燕等^[16] 的研究中,将维生素 D 联合醋酸曲普瑞林用于特发性性早熟患儿的治疗中,患儿身高、骨龄升高标准差分值及预计成年身高均升高,LH 峰值、E₂、FSH 峰值、β 胶原降解产物、I 型前胶原氨基端前肽及骨钙素均降低,表明这种联合方式能够显著改善患儿的身高、延缓骨骼发育进程,同时促使激素水平恢复至正常状态。本

研究发现,2组患儿治疗总有效率、药物不良反应发生率均无显著性差异,考虑到这种情况很可能是由于本次研究的样本量相对较少所致。此外,治疗后,试验组预计成年期终身高、25-(OH)D水平均显著高于对照组,△BA、生长速率、IGF-1水平显著低于对照组,治疗前、后及组间乳房、阴毛Tanner分期分布无显著性差异,表明低剂量醋酸曲普瑞林结合维生素D治疗能够改善CPP患儿体格发育情况,调节生长发育相关因子水平,减缓第二性征发育进程,与上述研究结果基本一致。

研究表明,CPP主要表现为性腺过早发育,同时伴有性激素水平的升高和骨龄提前等现象^[17]。由垂体前叶分泌的LH和FSH是促进卵巢生长和卵泡发育、成熟所必需的激素,能够导致乳房、卵巢及子宫体积增大;E₂主要由卵巢分泌,在维持女性生殖器官、乳腺和女性性征等方面发挥着关键作用。KISS是一种多肽类激素,可通过与特异性受体结合,直接作用于GnRH神经元刺激GnRH分泌,GnRH随后作用于垂体,进而促进LH、FSH等激素的分泌;NKB属于速激肽家族的一员,能够直接或间接地作用于GnRH神经元刺激GnRH的分泌,进而对HPG轴的活性及性激素的分泌进行调节;AMH是一种生殖激素,由卵泡颗粒细胞分泌,其表达水平与女性的生长发育水平有关,在临床上常用于辅助诊断卵巢储备、女性生殖系统和生育功能等方面的情况。本研究发现,治疗后试验组子宫容积、卵巢容积、最大卵泡直径、E₂、LH、FSH、KISS、NKB和AMH水平均显著低于对照组,表明维生素D联合低剂量醋酸曲普瑞林能够抑制CPP患儿的性腺发育、改善性激素及HPG轴相关肽与激素分泌水平。

本研究提示:低剂量醋酸曲普瑞林结合维生素D治疗能够改善CPP患儿的临床疗效、体格发育情况、生长发育相关因子、性激素及HPG轴相关肽与激素分泌水平,减缓第二性征发育,抑制性腺发育,且不会增加药物不良反应。

参考文献:

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华儿科杂志编辑委员会. 中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022)[J]. 中华儿科杂志,2023,61(1):16—22.
- [2] BRÄUNER E V, BUSCH A S, ECKERT-LIND C, et al. Trends in

- the incidence of central precocious puberty and normal variant puberty among children in denmark, 1998 to 2017[J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(10): e2015665. 2020-10-01 [2024-09-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33044548/>.
- [3] 满丽娜, 王坤, 栾馥, 等. 体脂比率及相关指标对女童性早熟的影响[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(6): 825—829.
 - [4] 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.
 - [5] 沈群华, 於敏, 高鹏. 曲普瑞林治疗中枢性性早熟女童的疗效及安全性研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(22): 3141—3145.
 - [6] 中华预防医学会妇女保健分会青春期学组. 女性性早熟的诊治共识[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(2): 135—138.
 - [7] 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.
 - [8] 杨海军, 肖金凤. GnRHa长期应用对特发性中枢性性早熟女童的短期临床疗效[J]. 中国医师杂志, 2022, 24(1): 115—118.
 - [9] ECKERT-LIND C, BUSCH A S, PETERSEN J H, et al. World-wide secular trends in age at pubertal onset assessed by breast development among girls: A systematic review and Meta-analysis[J/OL]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(4): e195881. 2020-04-01 [2024-09-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32040143/>.
 - [10] 叶枫, 金圣娟, 杜彩琪, 等. 亮丙瑞林3M剂型在中枢性性早熟治疗中的有效性及安全性研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(23): 1828—1832.
 - [11] 杨婷, 梁希, 郭婷婷, 等. 醋酸曲普瑞林联合膳食干预对特发性中枢性性早熟女童代谢及卵巢功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(11): 81—86.
 - [12] 罗宁, 徐建. 不同剂量生长激素联合促性腺激素释放激素类似物治疗特发性中枢性性早熟女童的疗效观察[J]. 实用临床医学杂志, 2023, 27(21): 131—134, 138.
 - [13] 王喜平, 徐旭, 蒋莉, 等. 重组人生长激素联合亮丙瑞林治疗特发性中枢性性早熟女童的疗效[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(7): 17—20.
 - [14] 赵庆贺, 刘俊, 徐豪杰. 不同剂量促性腺激素释放素激动剂治疗儿童性早熟的疗效对比研究[J]. 世界临床药物, 2021, 42(6): 473—477, 500.
 - [15] 马兰花, 宁建英. 性早熟女童临床特点及基础性激素结果分析[J]. 医学研究杂志, 2023, 52(2): 161—164, 113.
 - [16] 孙燕, 曹佳妍, 杨洁. 维生素D联合GnRHa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.
 - [17] 赵宜勇, 尹鹏, 朱鹏飞, 等. 生殖系统超声参数与性早熟女性患儿内分泌激素表达的关系及对治疗效果的评估[J]. 中国医学装备, 2024, 21(5): 92—97. (收稿日期 2024-10-12)