

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.08.025

不同剂量醋酸亮丙瑞林微球治疗女童中枢性性早熟临床评价*

莫少伟, 黄晓燕, 林秋玉, 李海丹

(海南省妇女儿童医学中心, 海南 海口 570100)

摘要:目的 探讨不同剂量醋酸亮丙瑞林微球治疗女童中枢性性早熟的临床疗效。方法 选取医院 2017 年 3 月至 2020 年 3 月收治的中枢性性早熟女性患儿 267 例, 随机分为高剂量组、低剂量组和对照组, 各 89 例。3 组患儿均给予醋酸甲地孕酮片口服, 高、低剂量组分别加用醋酸亮丙瑞林微球 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下注射, 均连续治疗 3 个月。结果 高、低剂量组总有效率分别为 94.38% 和 91.01%, 明显高于对照组的 82.02% ($P < 0.05$), 高、低剂量组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 高、低剂量组患儿的雌二醇、卵泡刺激素、黄体生成素水平均明显低于对照组, 卵巢体积、子宫体积、骨龄均明显小于对照组 ($P < 0.05$), 高、低剂量组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 高剂量组不良反应发生率为 14.61%, 明显高于低剂量组的 5.62% 和对照组的 3.37% ($P < 0.05$)。结论 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 醋酸亮丙瑞林微球治疗女童中枢性性早熟均有一定疗效, 能改善患儿的子宫体积、卵巢体积、骨龄等临床指标, 降低性激素水平, 且 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量给药时不良反应发生率更低。

关键词: 中枢性; 性早熟; 女童; 醋酸亮丙瑞林微球; 剂量; 临床疗效

中图分类号: R969.4; R977.1+2

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)08-0082-03

Efficacy Evaluation of Different Dose of Leuporelin Acetate Microspheres in the Treatment of Girls with Central Precocious Puberty

MO Shaowei, HUANG Xiaoyan, LIN Qiuyu, LI Haidan

(Hainan Women and Children Medical Center, Haikou, Hainan, China 570100)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of different dose of leuporelin acetate microcapsule in the treatment of girls with central precocious puberty. **Methods** A total of 267 girls with central precocious puberty admitted to our hospital from March 2017 to March 2020 were selected and randomly divided into the high-dose group, the low-dose group and the control group, 89 cases in each group. The girls in the three groups took Megestrol Acetate Tablets orally, on this basis, the girls in the high-dose group and low-dose group were given 90, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of Leuporelin Acetate Microspheres for Injection respectively by subcutaneous injection. All of them were continuously treated for three months. **Results** The total effective rates of the high-dose group and the low-dose group were 94.38% and 91.01%, which were significantly higher than 82.02% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of estradiol (E_2), follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) in the high-dose group and the low-dose group were significantly lower than those in the control group, and the ovarian volume, uterine volume and bone age in the high-dose group and the low-dose group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the high-dose group was 14.61%, which was significantly higher than 5.62% in the low-dose group and 3.37% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Leuporelin acetate microspheres (90, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) in the treatment of girls with central precocious puberty have a certain curative effect, which can improve the uterine volume, ovarian volume, bone age and other clinical indicators, reduce the levels of sex hormone. However, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of leuporelin acetate microspheres have a lower incidence of adverse reactions.

Key words: central; precocious puberty; girls; leuporelin acetate microspheres; dose; clinical efficacy

性早熟是指男童 9 岁、女童 8 岁前表现出第二性征, 根据其发病机制可分为中枢性和外周性^[1-2]。中枢性最常见, 绝大部分出现于女童, 因患儿的下丘脑-垂体-性腺系统提前激活启动并处于活跃状态而引起^[3]。患儿表现为阴毛、腋毛开始生长, 并伴乳腺发育及体质量、身高急剧增长等。近年随着物质生活水平的提高及不良生活习惯的养成, 中枢性性早熟的发病率呈逐年升高趋势, 危害儿童身心健康, 引起临床高度重视^[4]。既往多采用醋酸甲地孕酮等孕激素、雄激素进行药物治疗, 但对

部分性早熟患儿症状的缓解效果欠佳^[5]。醋酸亮丙瑞林微球为促性腺激素释放激素类似物缓释剂, 适应证中包括性早熟, 是目前各指南、专家共识推荐的临床用药^[6], 但临床对其用药方案尚未达成共识^[7]。本研究中探讨了醋酸亮丙瑞林微球治疗女童中枢性性早熟的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 符合中华医学会儿科学分会内分泌遗传

*基金项目: 海南省基础与应用基础研究计划高层次人才项目 [2019RC390]。

第一作者: 莫少伟, 男, 大学本科, 助理研究员, 研究方向为健康管理与促进, (电子信箱) moshao876@163.com。

代谢学组《中枢性(真性)性早熟诊治指南》诊断标准^[8]并确诊;均为女性,年龄不超过8岁;对本研究拟用药物无过敏反应和禁忌证。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患儿家属签署知情同意书。

排除标准:其他药物或疾病导致的继发性早熟;伴各种先天性疾病;肝、肾功能不全;临床资料、一般资料等不全。

脱落/剔除标准:依从性差,不能配合治疗;中途因各种原因而终止治疗;随访期间失访。

病例选择与分组:选取医院2017年3月至2020年3月收治的中枢性性早熟女性患儿267例,随机分为高剂量组、低剂量组和对照组,各89例。3组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 3组患儿一般资料比较($n = 89$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data among the three groups($n = 89$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	体质量 ($\bar{X} \pm s$, kg)	骨龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	乳房发育分期(例)		
					Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期
高剂量组	7.89 ± 1.79	2.09 ± 0.76	24.87 ± 5.38	9.68 ± 0.54	35	30	24
低剂量组	7.76 ± 1.82	2.23 ± 0.86	24.02 ± 5.97	9.72 ± 0.55	30	37	22
对照组	7.80 ± 1.82	2.15 ± 0.81	23.79 ± 5.30	9.77 ± 0.57	24	40	25
F/χ^2 值	0.476	1.151	1.349	1.081		3.179	
P 值	0.634	0.251	0.179	0.281		0.445	

1.2 方法

3组患儿均口服醋酸甲地孕酮片(上海信谊天平药业有限公司,国药准字H31020975,规格为每片1mg),每次1mg,每日3次。高、低剂量组患儿分别加用注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球(北京嘉林药业股份有限公司,国药准字H20093819,规格为每粒3.75mg)90 μ g/kg和30 μ g/kg皮下注射,每月1次。3组患儿均连续治疗3个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采用DC-8S型彩色多普勒超声诊断仪(深圳迈瑞医疗科技有限公司)检测患儿卵巢及子宫体积;采用BAD-Q1型骨龄检测仪(徐州品源电子科技

有限公司)检测患儿骨龄;采集患儿的空腹静脉血约3mL,抗凝,以Pico 17型台式多功能高速离心机(美国Thermo Fisher科技有限公司),3000 r/min离心10 min,分离,得血清,以AU5800型全自动生化分析仪(美国Beckman Coulter公司)检测患儿的雌二醇(E_2)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平。检测试剂盒均购于北京百赛生物科技有限公司,操作步骤严格按仪器操作规程、试剂盒说明书进行。

疗效判定:显效,表观症状完全消失,卵巢、子宫体积降至2.5 mL以下,骨龄恢复至正常范围;有效,各项表观症状显著好转,卵巢、子宫体积小于3 mL,骨龄有下降趋势;无效,表观症状、性激素水平均无改善。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:观察患儿治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,3组间比较行 F 检验,两组间比较行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

3 讨论

性早熟患儿由于性激素的提前作用,其骨骼提前成熟,导致身材矮小,影响生活质量和正常健康发育状态^[9]。对女童而言,提前的月经初潮还会严重影响其身心健康,故确诊后应尽快治疗。目前的治疗思路是延缓骨龄增长,减缓或抑制患儿第二性征发育的速度和程度,积

表2 3组患儿临床疗效比较[例(%), $n = 89$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy among the three groups [case(%), $n = 89$]

组别	显效	有效	无效	总有效
高剂量组	48(53.93)	36(40.45)	5(5.62)	84(94.38)*
低剂量组	46(51.69)	35(39.91)	8(8.99)	81(91.01)*
对照组	42(47.19)	31(34.83)	16(17.98)	73(82.02)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those in the control group,* $P < 0.05$.

表3 3组患儿临床症状指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 89$)

Tab. 3 Comparison of clinical symptom indexes among the three groups($\bar{X} \pm s$, $n = 89$)

组别	卵巢体积(mL)		子宫体积(mL)		骨龄(岁)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高剂量组	4.79 ± 1.09	2.26 ± 0.63**	4.18 ± 1.25	2.56 ± 0.74**	9.68 ± 0.54	8.89 ± 0.34**
低剂量组	4.71 ± 1.12	2.42 ± 0.69**	4.26 ± 1.29	2.65 ± 0.79**	9.72 ± 0.55	8.95 ± 0.39**
对照组	4.86 ± 1.05	2.97 ± 0.89*	4.35 ± 1.32	3.26 ± 0.98*	9.77 ± 0.57	9.23 ± 0.45*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,** $P < 0.05$ 。表4同。

Note: Compared with those before treatment,* $P < 0.05$; compared with those in the control group,** $P < 0.05$; as well as Tab. 4.

表 4 3 组患儿性激素指标比较 ($\bar{X} \pm s, n = 89$)

Tab. 4 Comparison of sex hormone indexes among the three groups ($\bar{X} \pm s, n = 89$)

组别	E ₂ (ng/L)		FSH(U/L)		LH(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高剂量组	27.98 ± 4.38	12.36 ± 3.37**	3.98 ± 1.56	1.67 ± 0.68**	4.09 ± 1.54	1.36 ± 0.45**
低剂量组	28.39 ± 4.56	13.87 ± 3.86**	3.89 ± 1.61	1.80 ± 0.76**	3.99 ± 1.52	1.44 ± 0.52**
对照组	28.67 ± 4.77	17.82 ± 4.12*	3.90 ± 1.58	2.45 ± 0.88*	3.95 ± 1.57	2.03 ± 0.57*

表 5 3 组患儿不良反应发生情况比较 [例 (%), n = 89]

Tab. 5 Comparison of incidence of adverse reactions among the three groups [case (%), n = 89]

组别	恶心呕吐	出血	局部水肿	皮疹	合计
高剂量组	4(4.49)	3(3.37)	3(3.37)	3(3.37)	13(14.61)*
低剂量组	2(2.25)	1(1.12)	1(1.12)	1(1.12)	5(5.62)
对照组	1(1.12)	1(1.12)	0(0)	1(1.12)	3(3.37)

注:与低剂量组或对照组比较, * $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those in the low-dose group or the control group, * $P < 0.05$.

极预防过早出现月经初潮,并控制潜在病因^[10-11]。既往治疗中多用醋酸甲地孕酮等孕激素类药物,能部分控制症状,但对骨龄增加、肥胖、多毛体征等的改善效果欠佳。随着研究的深入,发现促性腺激素释放激素可抑制机体垂体的敏感性,对于性早熟的发病过程有阻断作用,可用于性早熟的治疗。

醋酸亮丙瑞林微球为微囊型缓释剂,能在注射后的 4 周内缓慢释药而作用于患儿的垂体前叶,降低机体下丘脑-垂体的敏感性,使垂体释放促性腺激素减少,从而抑制第二性征发育,并延缓患儿的骨龄增长,且对肥胖、多毛等体征有显著改善作用^[12-13]。高、低剂量组的临床疗效相当且均较对照组显著提升,表明醋酸亮丙瑞林微球治疗女童性早熟效果良好,且疗效与其剂量无关。治疗后,高、低剂量组患儿的卵巢体积、子宫体积、骨龄明显小于对照组, E₂, FSH, LH 水平明显低于对照组,但高、低剂量组间差异无统计学意义,表明加用醋酸亮丙瑞林微球可改善症状指标及性激素指标,且与其剂量无关^[14]。高剂量组不良反应发生率显著高于低剂量组和对照组,这是因为大剂量应用醋酸亮丙瑞林导致机体一过性 LH 和 FSH 释放增多,从而造成下丘脑、垂体功能异常,进而增加不良反应^[15]。综合考虑,给予性早熟女性患儿小剂量醋酸亮丙瑞林微球治疗效果良好。

综上所述, 90 μg/kg 和 30 μg/kg 的醋酸亮丙瑞林微球治疗中枢性性早熟均有一定疗效,均能改善女性患儿的子宫体积、卵巢体积、骨龄等临床指标,降低患儿的性激素水平,且 30 μg/kg 给药时不良反应发生率更低。

参考文献

[1] 冯凡, 曹卫平, 白玲, 等. 镇江市城区 4~10 岁儿童性早熟发育的现状调查及其危险因素分析[J]. 中国儿童保健杂志,

2018, 26(6): 77-79.

- [2] 王昭冉. 中枢性性早熟患儿身高改善的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 28(2): 121-124.
- [3] SUN W, LI S, TIAN Z, et al. Dynamic Changes of RFRP3/GPR147 in the Precocious Puberty Model Female Rats[J]. Current Molecular Medicine, 2019, 19(10): 766-775.
- [4] JU M, YANG L, ZHU J, et al. MiR-664-2 impacts pubertal development in a precocious-puberty rat model through targeting the NMDA receptor-1 α [J]. Biology of Reproduction, 2019, 32(6): 6-10.
- [5] 张颖, 张洁, 倪金凤, 等. 醋酸曲普瑞林与醋酸甲地孕酮片治疗特发性中枢性早熟临床疗效比较[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(22): 4352-4354.
- [6] 郝晓娟, 许婷, 吴婷婷. 注射用醋酸亮丙瑞林微球致过敏性休克 1 例[J]. 中国药业, 2018, 27(9): 96.
- [7] KARAOLAN M, HALEÇOLAKOĞLU Er. The relationship between the olfactory bulb and precocious puberty: from the nose to the pituitary[J]. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 2019, 32(9): 1013-1021.
- [8] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中枢性(真性)性早熟诊治指南[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(6): 426-427.
- [9] BOYCE AM, COLLINS MT. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: A Rare, Mosaic Disease of G α s Activation[J]. Endocrine Reviews, 2019, 32(2): 2-8.
- [10] 郑舒畅, 齐霜, 余建东, 等. 下丘脑错构瘤致病神经机制的研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2019, 18(7): 728-731.
- [11] 林志航, 蒋建家. 醋酸亮丙瑞林对性早熟女童血清激素水平的影响及临床疗效[J]. 中国妇幼保健, 2017, 29(21): 133-135.
- [12] 高峰. 醋酸亮丙瑞林治疗小儿性早熟的临床分析[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(32): 131-133.
- [13] FU CP, LI FJ, WANG LF, et al. Comparative transcriptology reveals effects of circadian rhythm in the nervous system on precocious puberty of the female Chinese mitten crab[J]. Comparative Biochemistry and Physiology Part D: Genomics and Proteomics, 2019, 29(12): 67-73.
- [14] 任丽琴. 注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球治疗小儿性早熟的临床疗效与安全性分析[J]. 海峡药学, 2018, 30(11): 211-213.
- [15] 贾永军. 醋酸亮丙瑞林联合抗早颗粒治疗特发性中枢性性早熟女童的效果分析[J]. 河南医学研究, 2018, 27(7): 1298-1299.

(收稿日期: 2020-06-01; 修回日期: 2020-08-17)