

【临床研究】

作者简介:章昌敏(1982-),女,河南信阳人,硕士,主治医师,研究方向:儿童内分泌及儿童保健。

中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP) 又称促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)依赖性性早熟,是由于儿童下丘脑-垂体-性腺功能过早启动所致。目前,我国儿童 CPP 发病率不断增加,已成为儿科、内分泌科最常见的疾病之一,若不及时治疗,不仅会导致儿童心理发育异常,还会对儿童的骨骼发育带来影响^[1]。CPP 发病与遗传、宫内发育环境等因素密切相关,另外,外源性内分泌干扰物对水源、食物的污染以及营养过剩导致的肥胖亦是该病发病的重要因素^[2]。目前,对于 CPP 以激素治疗为主,虽然其有一定的疗效,但疗程较长,不良反应较多,且难以全面维持儿童的生理状况^[3-4]。本研究采用丹枢逍遥胶囊联合醋酸亮丙瑞林治疗儿童 CPP,临床治疗效果满意,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月至 2016 年 12 月在信阳市中心医院儿科生长发育门诊就诊的 CPP 女性患儿 106 例,采用随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组 53 例。对照组:年龄 4~9 岁,平均(6.5±0.7)岁;病程 1~6 a,平均(3.1±0.3)a。观察组:年龄 4~10 岁,平均(6.9±0.8)岁;病程 1~6 a,平均(3.3±0.2)a。2 组患儿的年龄、病程比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患儿家属知情且同意。纳入标准^[3]:符合《中枢性(真性)性早熟的诊治指南》有关 CPP 诊断标准:(1)第二性征在 8 岁前提前出现;(2)促性腺激素升高至青春期水平;(3)性腺增大:B 超检查下卵巢>1 mL,并可见多个直径>4 mm 的卵泡;(4)性激素升高至青春期水平;(5)线性生长加速;(6)骨龄超过年龄 2 岁以上。排除标准:(1)肾上腺、性腺与中枢神经系统病变所致的非特发性 CPP 及外周性性早熟;(2)合并严重肝、肾功能不全者;(3)外源性激素类药物所致的性早熟者;(4)因各种原因无法完成治疗者。

1.2 治疗方法 对照组患儿给予注射用醋酸亮丙瑞林(北京博恩特药业有限公司,国药准字 H20093809)90 μg·kg⁻¹,皮下注射,每 4 周 1 次,连续用药 3 个月后可根据患儿症状调至 60~90 μg·kg⁻¹。观察组患儿在对照组治疗基础上加用丹枢逍遥胶囊(陕西方舟制药有限公司,国药准字 Z20060255)3~4 粒(每粒 0.45 g),口服,每日 2 次。治疗 1 a 时对 2 组疗效进行评价。

1.3 观察指标 (1)卵巢体积、子宫体积的测定及骨龄指数的计算:于治疗前后使用 B 超测定患儿卵巢与子宫大小;拍摄左手腕骨 X 线正位片,计算骨龄指数:骨龄指数=骨龄/实际年龄。(2)血清性激素水平:于治疗前后早晨空腹采集肘静脉血 2 mL,分离血清,采用放射免疫法测定黄体生成素(luteotropic hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle-stimulating

hormone, FSH)及雌二醇(estradiol, E₂)水平。(3)身高增速:治疗后计算患儿身高增长速率,身高增长速率为治疗 1 a 时身高增加值。(4)不良反应:于治疗期间对患儿进行血常规、肝肾功能及电解质检查,以确定是否有不良反应。

1.4 疗效标准 显效:阴道分泌物消失,乳房缩小,卵巢、子宫 B 超检查正常,性激素恢复正常,骨龄增长低于年龄增长;有效:阴道分泌物减少,乳房有所缩小,卵巢、子宫体积缩小,性激素得到较好控制,骨龄增长等同于年龄增长;无效:第二性征继续发育,检测指标无改善^[4]。总有效率=显效率+有效率。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 16.0 软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患儿卵巢体积、子宫体积和骨龄指数比较 结果见表 1。治疗前 2 组患儿卵巢体积、子宫体积、骨龄指数比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2 组患儿卵巢体积、子宫体积、骨龄指数均显著低于治疗前,且观察组患儿卵巢体积、子宫体积、骨龄指数显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 2 组 CPP 患儿卵巢体积、子宫体积及骨龄指数比较
Tab.1 Comparison of ovarian volume, uterine volume and bone age index in children with CPP between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	卵巢体积/mL	子宫体积/mL	骨龄指数
对照组	53			
治疗前		1.80±0.52	4.39±0.38	1.44±0.33
治疗后		1.41±0.39 ^a	3.32±0.25 ^a	1.17±0.26 ^a
观察组	53			
治疗前		1.82±0.50	4.40±0.35	1.47±0.34
治疗后		1.15±0.36 ^{ab}	2.23±0.18 ^{ab}	0.90±0.18 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P<0.05$;与对照组比较^b $P<0.05$ 。

2.2 2 组患儿性激素水平比较 结果见表 2。治疗前 2 组患儿血清中 LH、FSH、E₂ 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2 组患儿血清中 LH、FSH、E₂ 水平较治疗前显著降低,且观察组患儿血清中 LH、FSH、E₂ 显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 2 组 CPP 患儿血清性激素水平比较
Tab.2 Comparison of sex hormone levels in children with CPP between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LH/(U·L ⁻¹)	FSH/(U·L ⁻¹)	E ₂ /(pmol·L ⁻¹)
对照组	53			
治疗前		10.89±5.23	11.49±5.64	164.65±15.80
治疗后		3.56±0.37 ^a	4.88±0.35 ^a	100.52±10.45 ^a
观察组	53			
治疗前		10.92±5.17	11.42±5.85	165.34±15.23
治疗后		2.38±0.32 ^{ab}	3.35±0.31 ^{ab}	82.96±9.62 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P<0.05$;与对照组比较^b $P<0.05$ 。

2.3 2 组患儿身高增速比较 观察组患儿身高增

速为 $(4.52 \pm 0.83) \text{ cm} \cdot \text{a}^{-1}$,显著低于对照组患儿的 $(7.35 \pm 1.02) \text{ cm} \cdot \text{a}^{-1}$,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 2组患儿临床治疗效果比较及不良反应发生情况 观察组患儿治疗显效30例(56.60%)、有效19例(35.85%)、无效4例(7.55%),总有效率为92.45%;对照组患儿治疗显效21例(39.62%)、有效18例(33.96%)、无效14例(26.42%),总有效率为73.58%,观察组患儿治疗总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.692, P < 0.05$)。治疗期间,2组患儿均未出现不良反应,血常规、肝肾功能检查均正常,未出现胃肠道反应及电解质异常。

3 讨论

儿童性早熟是指男孩在9岁前、女孩在8岁前过早出现性发育特征,包括真性性早熟(CPP或促性腺素依赖性性早熟)与假性性早熟(外周性或非促性腺素依赖性性早熟)^[5]。CPP是儿童下丘脑-垂体-性腺功能过早启动,致使GnRH分泌与释放量增加,促使性腺轴功能被提前激活,造成儿童第二性征提前发育,以女孩为多见^[6]。CPP若得不到及时有效的治疗,由于性激素的提前作用使得儿童期过多生长,易出现骨骼提前成熟,造成发育障碍及成年身材矮小等,对儿童的身心健康造成严重的影响。治疗CPP的关键在于降低患儿的性激素,控制或减缓患儿性成熟的速度^[7]。近年来,促性腺激素释放激素拮抗剂已成为临床治疗CPP的首选药物,此类药物可持续作用于GnRH受体,调节下丘脑功能,使GnRH丧失敏感性,进而使LH与FSH的分泌受到限制, E_2 的合成与分泌减少,从而使得患儿过早出现的第二性征消失,达到抑制青春期进展、延缓骨骼成熟与提高患儿最终身高的目的^[8]。但随着研究的深入,有学者提出,GnRHa不能改善快速进展型特发性性早熟患儿的最终身高,且治疗时间过长,治疗作用可能难以达到预期的效果。近年来的临床研究发现,中药在治疗CPP中具有良好的临床效果^[9]。

醋酸亮丙瑞林是一种新型的GnRH类似物,既往主要用于妇科子宫内膜异位症与子宫肌瘤等疾病的治疗,近几年才批准用于治疗儿童CPP,醋酸亮丙瑞林是高活性的促黄体生成释放激素衍生物,首次给药后可以立即产生一过性的垂体-性腺系统兴奋作用,进而对垂体生成与释放促性腺激素产生抑制作用,其还能进一步抑制卵巢对促性腺激素的反应,从而降低 E_2 的生成与分泌,由于醋酸亮丙瑞林对促黄体生成释放激素受体的亲和力与对蛋白分解酶的抵抗力均比促黄体生成释放激素强,故而其能有效地抑制垂体-性腺系统的功能^[10]。丹栀逍遥胶囊是由白芍、当归、白术、柴胡、茯苓、栀子、牡丹皮、甘草

组成的中药,白芍、柴胡可疏肝解郁,当归可补血活血,白术、茯苓可健脾益气,栀子、牡丹皮可清热除烦,甘草用于调和诸药,从而使得丹栀逍遥胶囊具有解郁清热、舒肝健脾的作用,有研究证实,丹栀逍遥胶囊还可调节血清性激素水平,能够降低LH与FSH的分泌^[11]。本研究结果显示,在给予CPP患儿丹栀逍遥胶囊联合醋酸亮丙瑞林治疗后,患儿的卵巢体积、子宫体积、骨龄指数以及性激素水平均出现显著降低,且优于单独使用醋酸亮丙瑞林治疗的患儿,临床疗效也较醋酸亮丙瑞林治疗的患儿好,说明丹栀逍遥胶囊联合醋酸亮丙瑞林治疗CPP疗效确切,可有效改善患儿的临床指标及性激素水平。此外,观察组患儿的身高增速显著低于对照组,提示丹栀逍遥胶囊联合醋酸亮丙瑞林可显著抑制CPP患儿身高的增长。

综上所述,丹栀逍遥胶囊联合醋酸亮丙瑞林治疗儿童CPP疗效显著,可显著抑制CPP患儿身高的生长,有效改善患儿的临床指标及性激素水平,延迟发育时间,且治疗过程中未出现不良反应。

参考文献:

- [1] 钱胜,惠李,王文霞,等.经颅磁刺激技术在特殊儿童诊疗领域中的应用进展[J].新乡医学院学报,2016,33(11):996-1001.
- [2] 刘月影,马亚萍,金祉延,等.家庭环境和教养方式对女童特发性中枢性性早熟的影响[J].中国学校卫生,2016,37(9):1406-1408.
- [3] ANIK A, CATLI G, ABACI A, et al. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and growth in girls with idiopathic central precocious puberty[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2015, 19(2):267-271.
- [4] 张满燕,何英,沈红.醋酸亮丙瑞林治疗小儿性早熟的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(14):1296-1298.
- [5] 林翠兰,韦婉俭,何婉懿,等.促性腺激素释放激素类似物对特发性中枢性性早熟女童促生长素轴与生长速度的影响[J].中国儿童保健杂志,2016,24(1):65-68.
- [6] LEE H S, JIN H S, SHIM Y S, et al. Low frequency of MKRN3 mutations in central precocious puberty among Korean girls[J]. *Horm Metab Res*, 2015, 48(2):118-122.
- [7] 金献江,罗越,吴慧平.促性腺激素释放激素类似物对特发性中枢性性早熟女童体质指数及骨代谢标志物水平的影响[J].中国全科医学,2016,19(9):1049-1052.
- [8] CHEN M, EUGSTER E A. Central precocious puberty: update on diagnosis and treatment[J]. *Pediatr Drugs*, 2015, 17(4):273-281.
- [9] 姚嵩梅,盛岩,辛翠娟.栀早颗粒治疗女童中枢性早熟临床疗效观察[J].中国妇幼保健,2016,31(17):3517-3519.
- [10] FU J F, LIANG J F, ZHOU X L, et al. Impact of BMI on gonadotropin-stimulated LH peak in premenarcheal girls with idiopathic central precocious puberty[J]. *Obesity*, 2015, 23(3):637-643.
- [11] 刘佳,钟成福,张勇,等.雌激素与丹栀逍遥丸对更年期女性生殖内分泌系统及免疫功能的调节作用[J].现代生物医学进展,2015,15(19):3728-3730.

(本文编辑:徐刚珍 英文编辑:孟月)