doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.09.004

· 论著 ·

# 醋酸亮丙瑞林联合生长激素治疗中枢性性早熟女孩的有效性和安全性

储微[1,2],张偲[1],沈玉霞[2],罗小平[1](1.华中科技大学同济医学院附属同济医院,湖北武汉　430030;2.安徽中医药临床研究中心附属医院,安徽合肥　230000)

[摘要]**目的**:探讨中枢性性早熟(CPP)女孩安全、有效的治疗方法。**方法**:选择 2013 年 10 月至 2017 年 10 月同济医院收治的 CPP 女孩 34 例,按随机对照方法分为研究组 19 例和对照组 15 例。研究组使用醋酸亮丙瑞林+生长激素治疗,对照组使用醋酸亮丙瑞林治疗,比较两组患儿治疗 24 个月后黄体生成素(LH)峰值和 LH 峰值/卵泡刺激素(FSH)峰值抑制至青春期前水平的受试者比例,预测成人身高(PAH)较基线有改善的受试者比例以及改善情况,比较两组患儿治疗前后空腹血糖(FPG)、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平以及不良反应发生情况。**结果**:治疗 24 个月后,对照组和研究组 LH 峰值受到抑制的受试者比例均为 100%,LH 峰值/FSH 峰值受到抑制的受试者比例分别为 100%、94.74%;PAH 与基线相比有改善的受试者比例均为 100%,PAH 从治疗前到 24 个月后的平均值(SD)变化分别为(14.00±0.79)cm、(17.00±1.12)cm。治疗前后两组患儿 FPG、TC、TG、HDL-C、LDL-C 比较差异均无统计学意义($P$ 均>0.05)。两组患儿分别报告了 4 例和 5 例不良反应,均为轻中度。**结论**:两组 CPP 女孩接受治疗后,PAH 均明显高于基线时的 PAH,研究组 PAH 较对照组略有升高,但是差异无统计学意义。两组患儿不良反应发生率均较低,均为轻中度。

[关键词]醋酸亮丙瑞林;生长激素;预测成人身高;中枢性性早熟
[中图分类号]R725.8　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2020)09-0012-04

## Efficacy and Safety of Leuprolide Acetate Combined with Growth Hormone in the Treatment of Girls with Central Precocious Puberty

Chu Wei[1,2], Zhang Cai[1], Shen Yuxia[2], Luo Xiaoping[1](1. *Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan* 430030, *China*; 2. *Affiliated Hospital of Anhui Clinical Research Center of Traditional Chinese Medicine, Anhui Hefei* 230000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To probe into the safe and effective treatment methods for girls with central precocious puberty (CPP). **Methods**: Totally 34 girls with CPP admitted into Tongji Hospital from Oct. 2013 to Oct. 2017 were extracted to be divided into the study group and the control group via the random number table, with 19 cases in the study group and 15 cases in the control group. The study group was treated with leuprolide acetate + growth hormone, and the control group received leuprolide acetate. Proportion of subjects with peak luteinizing hormone (LH) suppression, and peak LH/peak follicle stimulating hormone (FSH) suppression to prepubertal levels, proportion of subjects with an improvement in predicted adult height (PAH) from baseline of two groups were compared after treatment of 24 months. Fasting blood glucose (FPG), cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and the incidence of adverse drug reactions of two groups were observed. **Results**: After treatment of 24 months, the proportions of subjects with peak LH suppression in two groups were 100%. The proportions of subjects with peak LH/peak FSH suppression to prepubertal levels in the control group and the study group were respectively 100% and 94.74%. The proportion of subjects with improvement of PAH compared with baseline was 100%. The mean (SD) changes of PAH from before treatment to 24 months after treatment were (14.00±0.79) cm and (17.00±1.12) cm, respectively. There was no significant difference in FPG, TC, TG, HDL-C and LDL-C between two groups before and after treatment ($P$>0.05). Adverse drug reactions were reported in 4 and 5 cases in two groups, which were mild and moderate. **Conclusion**: After treatment for two group of girls with CPP, the PAH was significantly higher than that of the baseline. The PAH of the study group was slightly higher than that of the control group, yet the difference was not statistically significant. The incidence of adverse drug reactions in both groups was relatively low, all of which were mild and moderate.

[**Keywords**] leuprorelin acetate; growth hormone; predicted adult height; central precocious puberty

中枢性性早熟(central precocious puberty,CPP)是由于下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamie-pituitary-gonadal axis,HPGA)功能提前启动导致女孩在 8 岁前、男孩在 9 岁前出现内外生殖器官快速发育及第二性征出现的儿科内分泌专科常见疾病。HPGA 的过早启动可能会引起女孩早初潮并带来相应的心理及行为问题;骨骺提前闭合,影响患儿的终身高;引发成年期相关疾病,如女性生殖系统肿瘤等[1]。

CPP 发病率逐年升高,现已备受关注,目前国内外普遍采用促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗 CPP,并取得较好临床效果,国内以曲普瑞林和亮丙瑞林制剂最为常用[2]。针对 CPP 的治疗,最大限度地降低患儿身高受损已成为儿科领域的研究热点。GnRHa 联合生长激素治疗 CPP 患儿对身高是否有额外获益目前临

**作者简介**:储微(1987.01-),女,硕士,主治医师,主要从事儿童内分泌系统疾病研究,E-mail:15385511665@163.com。
**通讯作者**:罗小平(1964.11-),男,博士,教授,主要从事儿童内分泌系统疾病研究,E-mail:xpluo@tjh.tjmu.edu.cn。

床其研究热点之一。本研究采取随机对照研究的方法，探讨 GnRHa 联合生长激素治疗 CPP 女孩的临床疗效及安全性。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选择 2013 年 10 月至 2017 年 10 月同济医院收治的 CPP 女孩 53 例，其中中途失访（未治疗随访至 24 个月）19 例，最终纳入 34 例。均符合《中枢性性早熟诊断与治疗共识》诊断标准，排除存在其他器质性疾病的患儿。经医院伦理委员会批准，告知患儿家属研究事项，并均签署知情同意书。按照知情同意情况及患儿基线特征将其随机分为研究组 19 例和对照组 15 例。两组患儿一般资料比较差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。

**表 1 两组患儿一般资料比较**

| 组别 | 例数 | 年龄/岁 | 乳房 Tanner 分期 | 开始治疗身高/cm | PAH/cm | 激发试验后 LH 峰值/(U/L) | 激发试验后 FSH 峰值/(U/L) | BA-CA/年 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 15 | 7.7±1.7 | 2.34±0.69 | 133±8 | 145±4 | 28.06±3.50 | 15.06±2.02 | 2.19±1.07 |
| 研究组 | 19 | 7.9±1.1 | 2.42±0.57 | 132±5 | 144±7 | 27.90±3.45 | 15.12±2.34 | 2.18±1.00 |
| $t$ | | 0.415 | 0.370 | −0.446 | −0.492 | −0.133 | 0.078 | −0.028 |
| $P$ | | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

注：PAN 为预测成人身高，LH 为黄体生成素，FSH 为卵泡刺激素

### 1.2 方法

对照组给予醋酸亮丙瑞林（天津武田药品有限公司，国药准字 H20150327，每支 3.75 mg）皮下注射，首剂 3.75 mg，此后剂量为每月 30～180 μg/kg；研究组在对照组治疗基础上加用生长激素（金磊赛增，长春金赛药业有限责任公司，国药准字 S20063034，规格 2 000 万单位/200 μg/1.0 mL）0.1 U/(kg·d)皮下注射。两组患儿治疗时间均为 24 个月。

### 1.3 观察项目

1.3.1 激发试验后 LH、LH/FSH 峰值的抑制情况 于治疗第 3 个月、治疗第 24 个月行 GnRH 激发试验，采血检测 LH 峰值、FSH 峰值，以 LH 峰值≤3.3 U/L，LH 峰值/FSH 峰值<0.6 为 HRGA 受抑。计算 LH 峰值≤3.3 U/L、LH 峰值/FSH 峰值<0.6 的患儿比例。检验方法为免疫化学发光法。

1.3.2 PAH 基线期、治疗第 3 个月、治疗第 24 个月预测成人身高；计算治疗第 24 个月时 PAH 与基线相比改善的情况；计算治疗 24 个月后较基线期 PAH 的变化值。PAH 采用 Greulich-Pyle 法。

1.3.3 治疗前后空腹血糖（FPG）及血脂水平 记录患儿基线时、治疗第 3 个月、治疗第 24 个月的 FPG 及血脂[胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）]水平，计算治疗第 3 个月，治疗第 24 个月较基线的变化情况。

1.3.4 不良反应 记录患儿的不良反应，包括与治疗药物无关的不良反应。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS20.0 软件，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用 $t$ 检验，计数资料采用 $\chi^2$ 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿治疗后性激素抑制情况比较

治疗 24 个月后，两组患儿 LH 峰值受到抑制的受试者比例均为 100%；对照组和研究组 LH 峰值/FSH 峰值受到抑制的受试者比例分别为 100%、95%，差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 2。

**表 2 两组患儿治疗后性激素抑制情况比较**

| 组别 | 例数 | 治疗 3 个月 | | 治疗 24 个月 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | LH 峰值抑制率/% | LH 峰值/FSH 峰值抑制率/% | LH 峰值抑制率/% | LH 峰值/FSH 峰值抑制率/% |
| 对照组 | 15 | 100.00 | 86.67 | 100.00 | 100.00 |
| 研究组 | 19 | 94.74 | 89.47 | 100.00 | 94.74 |

### 2.2 两组患儿治疗前后 PAH 比较

治疗 24 个月后，对照组和研究组 PAH 从治疗前到 24 个月后的平均值（SD）变化分别为（14.00±0.79）cm、（17.00±1.12）cm，两组比较差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 3。

**表 3 两组患儿治疗前后 PAH 比较** cm

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 3 个月 | 治疗后 24 个月 |
|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 15 | 145.00±4.20 | 146.00±5.60 | 159.00±2.30 |
| 研究组 | 19 | 144.00±7.10 | 145.00±9.40 | 161.00±3.60 |
| $t$ | | −0.482 | −0.364 | 1.868 |
| $P$ | | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

### 2.3 两组患儿治疗后 FPG 及血脂水平比较

治疗前、治疗后 24 个月两组患儿 FPG 及血脂水平均在正常范围内（$P>0.05$），见表 4。

**表 4 两组患儿治疗后 FPG 及血脂水平比较**

| 组别 | 例数 | FPG/(mmol/L) | | TC/(mg/dL) | | TG/(mg/dL) | | HDL-C/(mg/dL) | | LDL-C/(mg/dL) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 15 | 4.59±0.36 | 4.64±0.45 | 98.22±36.85 | 97.74±17.85 | 149.34±28.75 | 152.23±15.34 | 58.45±16.54 | 56.93±21.96 | 76.14±14.37 | 78.11±16.93 |
| 研究组 | 19 | 4.62±0.89 | 4.65±0.32 | 99.02±27.98 | 102.22±19.93 | 145.25±12.34 | 154.85±21.23 | 59.23±12.23 | 58.45±16.81 | 79.32±16.87 | 79.01±22.69 |
| $t$ | | 0.122 | 0.075 | 0.072 | 0.681 | −0.559 | 0.401 | 0.158 | 0.228 | 0.582 | 0.127 |
| $P$ | | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

2.4　两组患儿不良反应发生率比较

对照组共有 4 例患儿发生了不良反应,发生率为 26.67%;研究组共有 5 例,发生率为 26.32%。两组患儿不良反应均与研究用药无关,且均为轻中度,如上呼吸道感染、咳嗽及注射部位疼痛等,无重度不良反应发生,未发现多囊卵巢综合征。

## 3　讨论

性早熟是儿童内分泌领域最重要的疾病之一,随着全球社会经济发展,性早熟发病率呈上升趋势,一些发达国家中儿童性早熟发病率约为 0.41%[3],而中国等发展中国家性早熟发病率也逐年升高。2013 年中国 6 座城市儿童流行病调查研究提示性早熟发病率约为 0.43%[4]。

近 30 年来,GnRHa 类药物一直用于 CPP 患儿的治疗[5-7]。该药物通过抑制 HPGA 活动,阻止青春期进展,延缓骨成熟,延长生长周期,最终改善终身高[8],其治疗 CPP 女孩的有效性和安全性已被大量的研究证实[9-12]。然而有研究[13-14]显示,部分患儿使用 GnRHa 类药物治疗存在生长速率下降,最终未能使患者达到目标身高。因此有研究提出,GnRHa 与生长激素联合治疗可能会使患者身高增加[15-16]。

一项 Meta 分析[17]显示,与 GnRHa 单用组相比,随机对照试验(RCT)研究联合治疗组最终身高平均高 1 cm,半随机临床试验(CCT)研究联合治疗组最终身高平均高 0.39 cm,联合疗法在最终身高方面具有优势,且无严重不良反应。然而,另外一项研究[18]结果显示,联合治疗 CPP 患儿在个别报道显示没有任何获益。在诊断前未经历追赶性生长的情况下,联合治疗对 FAH 的改善要高于 GnRHa 单药治疗[19]。因此,对于 GnRHa 联合 GH 治疗 CPP 女孩的获益,尤其对于终身高的获益仍然存在争议[20]。

本研究为参考文献结合临床实际以评估 GnRHa 单药与 GnRHa 联合 GH 治疗 CPP 患儿的临床疗效及安全性的研究,治疗随访时间长达 2 年。结果显示,在 HPGA 抑制方面,两组患儿治疗后 HPGA 明显受到抑制,性激素水平均抑制到青春期前水平,可见醋酸亮丙瑞林单药或者联合生长激素治疗 CPP 女孩在降低性激素水平方面均能取得很好的临床疗效。在 PAH 改善方面,均可显著提高患儿的 PAH,联合生长激素治疗可能有益于改善 CPP 患儿的成人终身高。在血糖、血脂方面,GnRHa 单药或者联合生长激素治疗 CPP 患儿对糖、脂代谢无明显影响。在安全性方面,两组所有报告的不良反应均与本研究药物无关,无重度不良反应发生,未见多囊卵巢综合征。可以认为,GnRHa 单药或者联合生长激素治疗 CPP 患儿是安全可靠的,但其远期情况需要后期更长时间的随访。

因此,GnRHa 单药或者联合 GH 治疗 CPP 患儿可使性腺轴明显受到抑制,能明显改善患儿 PAH,不影响糖、脂代谢,且安全性高。本研究中联合治疗组在改善 PAH 方面无明显优势,可能与样本量较小、未随访终身高有关。联合治疗是否对患儿终身高有获益尚不清楚,但是也给今后的研究提供了一个参考。

**参考文献:**


[1] LATRONICO A C, BRITO V N. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty [J]. Lancet diabetes endocrinol, 2016, 4(3): 265-274.

[2] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015)[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(6): 412-417.

[3] SUN Y, MENSAH F K, AZZOPARDI P, et al. Childhood social disadvantage and pubertal timing: a national birth cohort from Australia [J]. Pediatrics, 2017, 139(6): e20164099.

[4] 朱铭强, 傅君芬, 梁黎, 等. 中国儿童青少年性发育现状研究[J]. 浙江大学学报(医学版), 2013, 42(4): 396-402.

[5] KIM Y J, KWON A, JUNG M K, et al. Incidence and prevalence of central precocious puberty in Korea: an epidemiologic study based on a national database [J]. Pediatr, 2019, 208: 221-228. doi: 10.10161j. jpeds. 2018. 12. 022.

[6] MAGIAKOU M A, MANOUSAKI D, PAPADAKI M, et al. The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, longterm follow-up study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(1): 109-117.

[7] POOMTHAVORN P, SUPHASIT R, MAHACHOKLERTWATTANA P. Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment [J]. Gynecol Endocrinol, 2011, 27(8): 524-528.

[8] KOHN B, JULIUS J R, BLETHEN S L. Combined use of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues: the national cooperative growth study experience [J]. Pediatrics, 1999, 104(4 pt 2): 1014-1018.

[9] 蔡锡顶, 李珍, 白敏, 等. 不同剂量促性腺激素释放激素类似物对性早熟女童下丘脑-垂体-性腺轴的影响[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(7): 18-21.

[10] 陈少科, 郭先鸣. 醋酸亮丙瑞林缓释剂对中枢性性早熟女童生长和成年终身高预测的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(6): 506-508.

[11] 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.

[12] LI W J, GONG C X, GUO M J. Efficacy and safety of domestic leuprorelin in girls with idiopathic central precocious puberty: a multicenter, randomized, parallel, controlled trial [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(10): 1314-1320.

[13] OOSTDIJK W. Long-term results with a slow-release gonadotrophin-release hormone agonist in central precocious puberty [J]. Acta Pediatr Stand, 1991, 372(Suppl): 39-45.

[14] SAGGESE G, BERTELLONI S, BARONCELLI G I. Growth velocity and serum aminoterminal propeptide of type Ⅲ

procollagen in precocious puberty during gonadotropin-releasing hormone analogue treatment [J]. Acta Pediatr, 1993, 82(3): 261-266.
[15] SAGGESE G, PASQUINO A M, BERTELLONI S. Effect of combined treatment with gonadotropin releasing analogue and growth hormone in patients with precocious puberty who had subnormal growth velocity and impaired height prognosis [J]. Acta Paediatr, 1995, 84(3): 299-304.
[16] CAREL J C, CHAUSSAIN J L. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty [J]. Horm Res, 1999, 51(Suppl 3): 64-69.
[17] LIU S, LIU Q, CHENG X, et al. Effects and safety of combination therapy with gonadotropin-releasing hormone analogue and growth hormone in girls with idiopathic central precocious puberty: a meta-analysis [J]. J Endocrinol Invest, 2016, 39(10): 1167-1178.
[18] JUNG M K, SONG K C, KWON A R, et al. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone agonist with or without growth hormone [J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2014, 19(4): 214-219.
[19] SONG W, ZHAO F, LIANG S, et al. Is a combination of a GnRH agonist and recombinant growth hormone an effective treatment to increase the final adult height of girls with precocious or early puberty? [J]. Int J Endocrinol, 2018: 1708650. doi: 10.1155/2018/1708650.
[20] PUCARELLI I, SEGNI M, ORTORE M, et al. Effects of combined gonadotropin-releasing hormone agonist and growth hormone therapy on adult height in precocious puberty: a further contribution [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2003, 16(7): 1005-1010.

（编辑：刘雄志）
（收稿日期：2020-01-13　修回日期：2020-02-10）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.09.005

· 论著 ·

# 重症手足口病患儿血乳酸浓度和清除率与疾病预后的相关性

张芬，徐翼（广州市妇女儿童医疗中心，广东广州　510000）

[摘要]**目的**：探讨重症手足口病患儿血乳酸浓度和清除率及其与疾病预后的相关性。**方法**：选取 2016 年 10 月至 2018 年 3 月我院收治的重症手足口病患儿 120 例，根据患儿病情严重程度分为非危重组（$n=24$）、危重组（$n=49$）、极危重组（$n=47$），采集动脉血检测血乳酸浓度，计算 6 h 乳酸清除率，观察血乳酸浓度和乳酸清除率变化与病情严重程度及预后的相关性。**结果**：危重组、极危重组患儿血乳酸浓度高于非危重组，乳酸清除率低于非危重组（$P<0.05$）；治疗后血乳酸浓度为 2.0～3.9 mmol/L 组和≥4.0 mmol/L 组病死率高于血乳酸浓度<2.0 mmol/L 组，且小儿危重病例评分法（PCIS）评分低于<2.0 mmol/L 组（$P<0.05$）。高乳酸清除率组的病死率和 PCIS 评分低于低乳酸清除率组（$P<0.05$）。相关性分析结果显示，动脉血乳酸浓度与 PCIS 评分呈正相关（$r=0.68$，$P<0.01$）；乳酸清除率与 PCIS 评分呈负相关（$r=-0.69$，$P<0.01$）。**结论**：重症手足口病患儿血乳酸浓度越高，病情越严重，乳酸清除率越低，预后效果越差，病死率越高。血乳酸浓度和清除率变化可作为判断重症手足口病患儿病情危重程度以及预后的重要参考。

[关键词]手足口病；重症；血乳酸浓度；乳酸清除率；预后
[中图分类号]R725.1　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2020)09-0015-04

## Correlation between Lactic Acid Concentration, Clearance Rate and Disease Prognosis in Children with Severe Hand, Foot and Mouth Disease

Zhang Fen, Xu Yi (*Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangdong Guangzhou* 510000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To probe into the correlation between lactic acid concentration, clearance rate and disease prognosis in children with severe hand, foot and mouth disease. **Methods**: Totally 120 children with severe hand, foot and mouth disease admitted into the Oct. 2016 to Mar. 2018 were extracted to be divided into the non-critically ill group ($n=24$), critically ill group ($n=49$) and the extremely critically ill group ($n=47$). Arterial blood was collected to detect lactic acid concentration, and the clearance rate was calculated at 6 h. Correlation between lactic acid concentration, clearance rate and disease prognosis in children with severe hand, foot and mouth disease was observed. **Results**: The lactic acid concentration of the critically ill group and the extremely critically ill group was higher than that of the non-critically ill group, the clearance rate was lower than that of the non-critically ill group. After treatment,

**作者简介**：张芬（1986.12－），女，硕士，主要从事儿童感染性疾病研究，E-mail：clown1986@qq.com。
**通讯作者**：徐翼（1970.01－），男，博士，主要从事儿童感染性疾病研究，E-mail：xuyi70@163.com。