

研究促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)联合维生素D3治疗性早熟患儿的临床疗效

热衣兰木·包尔汉 孙光辉 罗燕飞 米热古丽·买买提^(通讯作者)

(新疆医科大学第一附属医院 儿科中心 新疆维吾尔自治区 830000)

【摘要】:目的:研究促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)联合维生素D3在性早熟患儿中的治疗效果。方法:选取2018年1月~2019年12月在我院治疗的性早熟患儿64例,均为女性患儿,依据奇数偶数分组法,将这些患儿分为观察组和对照组,各32例。对照组采取GnRHa治疗,观察组在对照组基础上联合维生素D3治疗。结果:治疗前,2组25-羟维生素D、LH、FSH、E2水平、双侧卵巢容积、双侧卵巢长径、子宫长径、宫颈长径、子宫容积、骨龄指数、体质质量指数、预测成年身高指标比较,均无统计学差异($P > 0.05$);经治疗,观察组25-羟维生素D水平明显高于对照组, $P < 0.05$;观察组治疗后的LH、FSH、E2水平均低于对照组, $P < 0.05$;观察组治疗后的骨龄指数低于对照组,体质质量指数高于对照组,预测成年身高也高于对照组, $P < 0.05$ 。结论:在性早熟患儿的治疗中,采用GnRHa联合维生素D3,可有改善患儿的25-羟维生素D水平及性激素水平,疗效好,值得借鉴。

【关键词】:促性腺激素释放激素;维生素D3;性早熟;患儿

【中图分类号】R977.1

【文献标识码】B

【文章编号】2095—8439(2022)26—0049—04

性早熟是指儿童异常的的生长发育现象,指的是男童在9岁之前就出现第二性征发育,如阴毛出现、睾丸增大、阴茎增长等现象;女童指的是在8岁之前就出现第二性征发育,如阴毛出现、乳房发育、月经初潮等^[1]。儿童性早熟的发生与遗传因素、社会因素、饮食因素有关,性早熟包括中枢性和外周性。中枢性性早熟是典型的性早熟类型,发病机制尚不明确,与遗传因素有一定的关系,是指过早激活下丘脑-垂体-性腺轴,使促性腺激素(FSH)提前释放,且相关性激素水平释放增加,如垂体黄体生成素(LH)等,这些都会引起性腺过早发育,不断释放性激素,使内外生殖器出现第二性特征。现有资料显示,儿童性早熟数量不断增加,已经成为全球重视的热点话题^[2]。性早熟儿童很容易产生自卑心理,性早熟会导致儿童发育时间提前,过早完成发育过程,生长也会提前停止,导致性早熟儿童在成年后的身高较低。尽早

的治疗,可使儿童性器官发育减缓,最大程度的使儿童在成年后的升高接近正常水平。有研究发现,促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)与性早熟的发生有着密切的关系,维生素D与月经初潮年龄有着一定的关系,可调控生殖功能,若将两种药物联合使用,可改善患儿的性激素水平^[3]。本文就GnRHa联合维生素D在儿童性早熟中的治疗效果进行研究,现汇报如下。

1 资料及方法

1.1 一般资料

选取我院收治的64例性早熟女患儿,均于2018年1月~2019年12月期间收治,采用奇数偶数分组法其分成2组(观察组、对照组),各32例。观察组:年龄:8-10岁,平均年龄(9.23 ± 0.24)岁。对照组:年龄:8-11岁,平均年龄(9.29 ± 0.28)岁。2组年龄满足可比性差异, $P > 0.05$ 。

纳入标准：(1)经检查，明确诊断为性早熟；(2)女同 8 岁前就出现第二性特征乳房结节，10 岁前出现月经初潮；(3)与同龄女同比较，骨龄提前 ≥ 1 年；(4)较同龄女童生长速率快；(5)经 GnRHa 激发试验，女同促黄体生成素峰值超过 12U/L，卵巢容积超过 1mL，有多个直径大于等于 4mm 的卵泡；(6)具备 GnRHa 治疗指征。排除标准：(1)因肾上腺疾病、甲状腺功能减退、性腺肿瘤而导致的性早熟；(2)缺乏生长激素；(3)用药依从性差者；(4)随访资料缺失者。

治疗 12 个月。观察组在对照组基础上再使用维生素 D3 治疗，维生素 D3（生产厂家：国药控股星鲨制药（厦门）有限公司；国药准字号：H350214500，400 单位），每天 800-1000 单位，治疗 3 个月。对 2 组患儿进行 24 个月的随访。

1.2 方法

1.3 观察指标

对照组给予促性腺激素类药物治疗，药物选择曲普瑞林，曲普瑞林（生产厂家：Ferring GmbH，批准文号：H20090256），对体重 $< 20\text{kg}$ 的患儿给予半量（1.875mg）曲普瑞林治疗；对体重 20-30Kg 的患儿给予 2/3 剂量（2.5mg）曲普瑞林治疗；对于体重 $> 30\text{kg}$ 的患儿给予标准剂量（3.75mg）；对于初潮女患儿，首月接种 2 次，标准用药患儿用药间隔控制在 28-35d，采用肌肉注射，每隔 30d 用药 1 次，注意个体差异，结合患儿用药后的身体变化调整剂量，持续

(1)25- 羟维生素 D 水平；(2)黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)、雌二醇(E2)；(3)盆腔脏器发育，包括双侧卵巢长径、容积；双侧子宫长径、容积及宫颈长径；(4)生长指标，包括骨龄指数、体质量指数、预测成年身高。

采用统计学软件 SPSS24.0，“ $\bar{x} \pm S$ ”、(n, %)表示计量、计数，实施 t、 χ^2 检验， $P < 0.05$ ：有统计学差异。

2 结果

2.1 25- 羟维生素 D 水平

治疗前，2 组 25- 羟维生素 D 水平比较， $P > 0.05$ ；治疗后，2 组 25- 羟维生素 D 水平均有所升高，观察组高于对照组， $P < 0.05$ ，见表 1；

表 1 两组 25- 羟维生素 D 水平对比表 ($\bar{x} \pm S$)					
组别	例数	治疗前	治疗后	t	P
观察组	32	42.23 $\pm$ 2.39	50.29 $\pm$ 2.31	13.717	0.000
对照组	32	42.53 $\pm$ 2.44	46.28 $\pm$ 2.07	6.630	0.000
t	-	0.497	7.313	-	-
P	-	0.311	0.000	-	-

2.2 两组雌激素水平

治疗前，2 组 LH、FSH、E2 水平比较， $P > 0.05$ ；治疗后，2 组上述指标水平均有所下降，观察组均低于对照组， $P < 0.05$ ，如表 2 所示。

表 2 两组雌激素水平比较 ($\bar{x} \pm S$)						
组别	LH (mIU/ml)		FSH (mIU/ml)		E2 (pg/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	20.16 $\pm$ 1.24	1.01 $\pm$ 0.12	15.24 $\pm$ 1.17	2.03 $\pm$ 0.07	41.23 $\pm$ 2.43	15.36 $\pm$ 2.28
对照组	20.19 $\pm$ 1.15	3.42 $\pm$ 0.13	15.36 $\pm$ 1.28	4.56 $\pm$ 1.27	41.57 $\pm$ 2.62	20.31 $\pm$ 3.67
t	0.100	77.058	0.391	11.252	0.538	6.481
P	0.460	0.000	0.348	0.000	0.296	0.000

2.3 盆腔脏器发育情况

与治疗前比较，治疗后 2 组患儿的双侧卵巢容积、双侧卵巢长径、子宫长径、宫颈长径及子宫容积均明显减小，观察组的减小幅度明显大于对照组， $P < 0.05$ ，相关数据分析见表 3。

表 3 两组治疗前后盆腔脏器发育情况分析 ($\bar{x} \pm S$)						
分组	双侧卵巢长径 (cm)	双侧卵巢容积(cm^3)	子宫长径 (cm)	子宫容积 (cm^3)	宫颈长径 (cm)	
观察组 (n=32)	治疗前	2.42 $\pm$ 0.43	3.46 $\pm$ 1.27	2.54 $\pm$ 0.66	5.74 $\pm$ 2.25	1.84 $\pm$ 0.53
	治疗后	1.74 $\pm$ 0.35 Δ	1.65 $\pm$ 0.76 Δ	1.85 $\pm$ 0.37 Δ	3.16 $\pm$ 1.06 Δ	1.35 $\pm$ 0.29 Δ
对照组 (n=32)	治疗前	2.41 $\pm$ 0.44	3.45 $\pm$ 1.26	2.57 $\pm$ 0.68	5.76 $\pm$ 2.27	1.88 $\pm$ 0.59
	治疗后	2.03 $\pm$ 0.41 $\star\Delta$	2.27 $\pm$ 0.98 $\star\Delta$	2.23 $\pm$ 0.51 $\star\Delta$	4.17 $\pm$ 1.13 $\star\Delta$	1.69 $\pm$ 0.32 $\star\Delta$

注：与治疗前相比， $\Delta P < 0.05$ ；与观察组相比， $\star P < 0.05$ ；治疗后，观察组骨龄指数低于对照组，体质量指数高于对照组，预测成年升高也高于对照组， $P < 0.05$ ，如

2.4 生长指标分析

表 4 所示。

治疗前，2 组骨龄指数、体质量指数、预测成年身高比

组别	骨龄指数		体质量指数 (Kg/m ²)		预测成年身高 (cm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.000 ± 0.073	1.125 ± 0.101	15.24 ± 1.23	17.49 ± 1.02	156.41 ± 5.29	160.95 ± 4.38
对照组	1.001 ± 0.074	1.011 ± 0.089	15.21 ± 1.24	16.23 ± 0.58	156.29 ± 5.32	158.24 ± 3.17
t	0.054	4.791	0.097	6.075	0.091	2.835
P	0.478	0.000	0.462	0.000	0.464	0.003

3 讨论

随着大众生活水平的提高，饮食生活方式的改变，儿童性早熟的比例也越来越高。性早熟患儿的第二性特征提前发育，导致性器官提早成熟，主要是性腺与脑垂体功能异常所致，导致性激素分泌过度，除此之外，肾上腺疾病、肿瘤等也会导致儿童性早熟^[4]。随着现在家庭对子女成长的高度重视，以及社会对儿童的生长发育研究的深入，发现性早熟儿童的数量不断增加，受到了全社会的关注。当女童性早熟是指女孩在 8 岁开始出现第二性征，诊断为性早熟。数据显示，中国青少年的性成熟年龄比 50 年前提前 4-5 年^[5]。根据目前对儿童性早熟的研究，性早熟是多种因素综合作用的结果，特别是摄入激素类食物。据报道，某地区一名五岁女孩在吃了含有激素的草莓后开始出现第二性征。其次，肥胖儿童更容易发生性早熟，而且性早熟有遗传倾向。对于使用避孕药、肥胖且有不良生活和饮食习惯的儿童，应格外重视。性早熟在女童中最为常见，性早熟会使儿童过早停止生长，并使他们在成年后变矮。第二性征的出现也增加了女孩的心理压力，不利于女孩的身心健康。在我国，性早熟儿童的数量可以达到 50 多万，这引起了家长和社会的关注^[6]。据有关调查显示，全世界儿童性早熟的发病率大约为 0.01%-0.02%，使之仅次于肥胖症，成为威胁儿童健康的第二大慢性疾病，作为内分泌系统疾病，性早熟的危害是非常大的，可导致患儿发育不良，身材矮小，使患儿自卑。迄今为止，儿童

性早熟的具体发病机制依旧不清楚，大部分学者认为此病与环境、营养、生活习惯、饮食存在很大关系，临床上可通过影像学检查明确病因，并给予针对性的治疗措施^[7]。

中枢性性早熟是一种常见的类型，此病的发生与女童下丘脑 - 垂体 - 性腺启动时间提前有一定的关系，导致女童提前出现第二性特征，第二性特征的出现，会导致促进骨龄成熟，导致骨骺提前闭合，限制并影响儿童成年后的身高^[8]。有研究对性早熟儿童的病因及机制进行分析，可通过抑制性激素分泌来减少或改善相关性激素下的第二性征，使第二性征推迟，为儿童正常生长发育创造良好的条件^[9]。雌激素水平的升高，会使乳房提前发育，生殖器也会提前发育，这类型的性早熟对骨骼影响较小，但促卵泡生成激素、雌激素水平长时间升高，会导致骨骼短时间内迅速生长，导致骨骺提前闭合，影响女童身体发育^[10]。本研究对对照组患儿进行 GnRHa 治疗，曲普瑞林就是常见的 GnRHa 药物，此药在男性激素依赖性前列腺癌、女性子宫肌瘤中应用广泛，在儿童性早熟的治疗中，可降低性激素血浆浓度，从药物机理方面来看，曲普瑞林对垂体促性腺激素具有抑制作用，半衰期较长，可发挥治疗作用，抑制和减少垂体促性腺激素分泌，降低血浆性腺激素水平，也降低了卵巢、子宫等区域的激素水平，患儿的子宫、子宫内膜、卵巢等不会再激素作用下继续生长，有效抑制女童的第二性征^[11]。有研究表明，若在 GnRHa 治疗的同时，应用维生素 D3 可提升治疗效果，维生素 D 参与

骨代谢、钙磷代谢, 人体维生素 D 受体在 Apal 位点的基因多态性、月经初潮年龄均有着相关性。人体维生素 D 是固醇类衍生物, 皮肤中 7-脱氢胆固醇由紫外线照射所形成, 在体内以维生素 D₃ 的形式储存, 经 25-羟化酶的作用, 转化成 25-羟胆骨化醇, 大大增强了其生物活性, 经血循环作用在肾脏、肠道、骨等远处靶器官中, 对性早熟患儿, 若采用 GnRHa 联合维生素 D₃ 治疗, 可有效抑制性激素分泌, 促进患儿身体生长发育^[12]。本研究结果显示, 治疗后, 观察组患儿的雌激素水平低于对照组, 25-羟维生素 D 水平高于对照组, 观察组治疗后的骨龄指数及子宫指标均低于对照组, 而体质量指数、预测成年升高均高于对照组, 说明, GnRHa 联合维生素 D₃ 可有效提高性早熟患儿的治疗效果。

综上所述, 在性早熟患儿的治疗中, 采用 GnRHa 联合维生素 D₃, 可抑制患儿的第二性特征, 延缓骨龄生长, 对增加患儿升高有着重要的意义。

参考文献

- [1] 孙志豪, 吴东明, 张荣华, 等. 维生素 D 对促性腺激素释放激素类似物治疗中枢性性早熟的研究 [J]. 河北医药, 2020, 42 (8): 5.
- [2] 马晓宇, 倪继红, 杨露露, 等. GnRHa 治疗对特发性中枢性性早熟和快速进展型早发育儿童的远期影响 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36 (1): 5.
- [3] 李双全, 李学超, 吴春青, 等. 血浆 25 羟基维生素 D, 性激素结合蛋白, Kiss 肽在早期特发性中枢性性早熟女性患儿中的表达及与促性腺激素释放激素类似物疗效的相关性 [J]. 中国性科学, 2021, 30 (10): 5.
- [4] 李淼, 刘德云. 促性腺激素释放激素类似物治疗中枢性性早熟患儿生长速率及相关因素分析 [J]. 中国基层医药, 2020, 27 (13): 5.
- [5] 毛静媛, 李明, 潘聪, 等. 维生素 D 与促性腺激素释放激素类似物联合治疗特发性中枢性性早熟的效果及安全性分析 [J]. 北方药学, 2021, 18 (4): 3.
- [6] 储昭乐, 江辉, 吴倩, 等. 促性腺激素释放激素类似物治疗对中枢性性早熟和快速进展型青春期患儿成年终身高改善的 Meta 分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23 (11): 8.
- [7] 吴雄基, 吴超群, 陈小霞. 生长激素联合 GnRha 治疗中枢性性早熟女童的有效性及其对骨代谢标志物, 睡眠质量的影响 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2021, 8 (6): 2.
- [8] 陈磊, 侯彬兰, 车玲, 等. 中枢性性早熟女童采用促性腺激素释放激素类似物治疗前后血清瘦素, 脂联素, 性激素水平变化及其相关性研究 [J]. 中国性科学, 2021, 30 (7): 4.
- [9] 刘丽君, 张蕾, 荆彦芬, 等. 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血清脂联素的变化 [J]. 河北医药, 2020, 42 (5): 4.
- [10] 林雪霞, 徐娴, 任兰仙. 促性腺激素释放激素类似物在特发性中枢性性早熟女童中的应用 [J]. 中国当代医药, 2021, 28 (9): 4.
- [11] 赵庆贺, 刘俊, 徐豪杰, 等. 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): 6.
- [12] 孙燕, 曹佳妍, 杨洁, 等. 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): 4.
- [13] 蔡琴燕. 亮丙瑞林联合重组人生长激素治疗女童特发性中枢性性早熟的临床效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14 (13): 3.