

·论 著·

## 国产注射用缓释醋酸亮丙瑞林治疗中枢性性早熟疗效观察

谢坚, 王文英, 余静, 刘亚琼, 徐冰

**摘要:**目的 分析国产注射用缓释醋酸亮丙瑞林治疗中枢性性早熟的临床疗效。方法 分析20例中枢性性早熟的女性患儿经国产注射用缓释醋酸亮丙瑞林治疗12月前后的身高、性征变化、内生殖器(卵巢)变化、黄体生成素(Luteinizing Hormone, LH)峰值变化及骨龄增长情况。结果 20例患儿治疗后生长速率(GV)均有下降,治疗前、治疗后3月、6月、12月分别为 $(8.6\pm 1.6)$ cm/年、 $(7.15\pm 1.3)$ cm/年、 $(5.9\pm 1.1)$ cm/年、 $(5.2\pm 1.8)$ cm/年,各组间差异有统计学意义;所有患儿治疗后3~6月乳房明显回缩,B超提示卵巢体积逐渐缩小,卵泡缩小或消失,治疗12月卵巢体积均 $<1$ ml,卵泡 $<4$ mm或消失。促性腺激素释放激素(GnRH)激发试验LH、促卵泡素(FSH)峰值治疗前为 $21.24\pm 15.08$ 和 $21.87\pm 7.22$  IU/L,治疗3月后为 $1.73\pm 0.24$ 和 $3.12\pm 0.21$  IU/L,差异有统计学意义;治疗1年后骨龄增速减缓, $\Delta_{骨龄}/\Delta_{生活年龄}=0.57$ ,预测身高增加 $(3.8\pm 1.6)$ cm。结论 国产注射用缓释醋酸亮丙瑞林能抑制中枢性性早熟患儿性征发育及骨龄进展,达到增加性早熟患儿成年身高的目的,与同类进口药品相比,具有同样的效果。因其价格相对低,具有较大的经济学价值,对经济条件相对差的西部地区中枢性性早熟患儿的治疗更为适用。

**关键词:**注射用缓释醋酸亮丙瑞林;中枢性性早熟;疗效

中图分类号:R586.2\*3 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2013)7-872-03

Curative effect of domestic sustained release leuporelin acetate microspheres on children with central precocious puberty. XIE Jian, WANG Wen-ying, YU Jing, et al. (Mianyang Municipal Center Hospital, Mianyang 621000, Sichuan, P. R. China)

**Abstract:** Objective To analyze the clinical curative effect of domestic sustained release leuporelin acetate microspheres on central precocious puberty. Methods The difference of height, sex character, internal genitalia (ovary), LH peak value as well as bone age between initial state and cured state among 20 female children were determined before and after treatment with domestic sustained release leuporelin acetate microspheres. Results The growth rate of children with central precocious puberty was reduced. The growth rate before treatment was  $(8.6\pm 1.6)$  cm/year and the growth rate were  $(7.15\pm 1.3)$  cm/year,  $(5.9\pm 1.1)$  cm/year,  $(5.2\pm 1.8)$  cm/year 3, 6 and 12 month after treatment, showing statistically significant differences. After treatment, the breast size of the precocious puberty children was reduced or even become normal. The type-B ultrasonic shows the size of their ovary was decreased and the ovarian follicle was minified or even disappeared. After 12 months' treatment, their ovary was smaller than 1ml or disappeared and the ovarian follicle was smaller than 4mm or disappeared. In the GnRH provocative test, the peak values of LH, FSH before treatment were  $(21.24\pm 15.08)$  and  $(21.87\pm 7.22)$  IU/L. The value changed to  $(1.73\pm 0.24)$  and  $(3.12\pm 0.21)$  IU/L 3 months after treatment, showing statistical significance. The growth rate of patients' bone age was reduced ( $\Delta_{bone\ age}/\Delta_{age}=0.57$ ) a year after treatment and the forecasted height increased by  $(3.8\pm 1.6)$ cm. Conclusion Domestic leuporelin acetate microspheres could restrain the sexual character development and bone age growth rate of central precocious puberty patients and achieve the objective of increase the height. Thus it is suitable for clinical use on central precocious puberty patients in the relative poor regions in west China.

**Key words:** Leuporelin acetate microspheres sustained release for injection, Central precocious puberty, Curative effect.

中枢性性早熟是由于儿童下丘脑-垂体-性腺功能提前启动所致。由于社会的发展、生活水平的提高及生活方式的改变,我国儿童性早熟的发病不断增加,成为影响儿童身心健康的重要疾病<sup>[1]</sup>。其发病原因与个体遗传、宫内发育环境、营养、及外界内分泌干扰物的接触等多种因素有关<sup>[2]</sup>,雌激素对食物、水源等的污染及营养过剩所致肥胖等,均可导致性早熟的发生<sup>[3,4]</sup>。对特发性中枢性性早熟主要是应用促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)进行治疗。国内目前应用的GnRHa缓释型制剂有醋酸亮丙瑞林(Leuporelin)和曲

普瑞林(Triptorelin),但多为进口制剂。2011年1月~2012年12月,对20例特发性中枢性性早熟患儿采用国产注射用缓释醋酸亮丙瑞林(丽珠药业生产)治疗,取得了较满意的疗效。报告如下。

## 1 对象与方法

1.1 对象 2010年1月~2011年12月来我院儿童生长发育及内分泌专科就诊的诊断为中心性性早熟的女性患儿共28例,其中接受治疗有20例,均符合下述入选及排除标准。其中发病年龄最大7.9岁,最小5.6岁,平均7.6岁。

作者单位:绵阳市中心医院,四川 绵阳 621000

作者简介:谢坚(1964~),女,四川,硕士,副主任医师,研究方向:儿童生长发育、小儿内分泌。

1.1.1 入选标准 ①女童8岁前出现无相关病因的第二性征发育,并呈进行性发育(本组均以乳房发育为主诉);②骨龄-生活年龄>1.5岁;③盆腔B超下见卵巢容积>1 ml,且有多于4 mm的卵泡;④ GnRH激发试验 LH>5 IU/L, LH峰值/FSH峰值>0.6(化学发光法)。

1.1.2 排除标准 所有病例均排除性腺、肾上腺及中枢神经系统病变所导致的非特发性中枢性性早熟及周围性性早熟。

## 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 入选对象均采用国产注射用缓释醋酸亮丙瑞林(利珠公司生产,3.75mg/支)治疗,每28 d皮下注射一次,初始剂量为100 $\mu$ g/kg,3月后据治疗反应适当调整至80~100 $\mu$ g/kg。并建议患儿加强体育运动,保证睡眠,以利于生理性生长。

1.2.2 观察指标及方法 分别于用药后3月、6月、12月监测患儿身高、性征及卵巢变化,用药3月复查GnRH激发试验,12月复查骨龄。①身高:由专人使用同一测量工具测身高3次,取其平均值;②性征变化:观察乳房大小变化及Tanner分期情况;③卵巢变化:B超检查并计算卵巢体积,同时观察卵泡数量及大小;④ GnRH激发试验:采用曲普瑞林2.5  $\mu$ g/kg

静脉注射,并于注射前、注射后30、60、90 min分别采集静脉血2 ml,测血清FSH和LH浓度。⑤骨龄:采用华西附二院TW2骨龄测试软件测量骨龄,并预测成年身高。

1.2.3 统计学分析 采用SPSS 11.0软件包进行数据处理,数据用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 治疗前后的第二性征比较 20例女童中,15例(75%)乳房Tanner分期在B2期者治疗后3月完全回缩,4例(20%)治疗前乳房在B3期者于治疗后6月左右完全回缩,1例(5%)治疗前乳房在B4期者维持治疗9月时回缩到B2期。

2.2 治疗前后的生长速度、性腺大小、性激素变化、骨龄及预测终身高比较 见表1。治疗前有14例可见多个直径>4 mm的卵泡;治疗3月后5例卵泡消失,9例卵泡缩小;治疗6个月8例卵泡消失,12例卵泡明显缩小;治疗12月后12例卵泡消失,8例卵泡缩小,且直径均小于4 mm。治疗12个月后 $\Delta$ 骨龄/ $\Delta$ 生活年龄=0.57,证明经治疗骨龄增长明显减缓,预测终身高较治疗前平均增高(3.8 $\pm$ 1.6)cm。

表1 20例性早熟女童治疗前后的比较

Table 1 The comparison of 20 female children with precocious puberty before and after treatment

| 项目 Item                     | 治疗前<br>Before treatment | 治疗后3个月<br>3 month after treatment | 治疗后6个月<br>6 month after treatment | 治疗后12个月<br>12 month after treatment |
|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| GV(cm/年)                    | 8.6 $\pm$ 1.6           | 7.13 $\pm$ 1.3*                   | 5.9 $\pm$ 1.1*                    | 5.2 $\pm$ 1.8*                      |
| 卵巢体积(ml) Ovary size         | 1.93 $\pm$ 0.52         | 1.76 $\pm$ 0.43#                  | 1.38 $\pm$ 0.5                    | 0.82 $\pm$ 0.16*                    |
| LH                          | 21.24 $\pm$ 15.08       | 1.73 $\pm$ 0.24*                  |                                   |                                     |
| FSH                         | 21.87 $\pm$ 7.22        | 3.12 $\pm$ 0.21*                  |                                   |                                     |
| BA                          | 9.8 $\pm$ 0.3           |                                   |                                   | 10.3 $\pm$ 0.4                      |
| 预测终身高 Expected adult height | 153.5 $\pm$ 3.2         |                                   |                                   | 157.3 $\pm$ 4.8*                    |

注: \* $P<0.001$ , # $P>0.05$

2.3 不良反应 在应用国产注射用缓释醋酸亮丙瑞林治疗过程中,20例均未发现不良反应。

## 3 讨论

儿童性早熟是指女孩在8岁以前、男孩在9岁以前呈现性发育征象。包括真性性早熟(中枢性或促性腺素依赖性性早熟)CPP和假性性早熟(非促性腺素依赖性或外周性)GIPP。中枢性性早熟是下丘脑-垂体-性腺轴功能提前发动所致的早熟<sup>[5]</sup>,女孩多见。由于性激素的过早作用而导致儿童期过多生长,骨骼成熟提前,造成成年矮身材,而且过早的初潮让女童出现生活以及精神心理的不适应,明显影响儿童正常的生长发育和社会心理健康。20世纪80年代初临床开始应用下丘脑促性腺激素释放激素类似物(GnRha)治疗中枢性性早熟,并取得了较为理想的效果。这种药物能持续作用于促性腺激素释放激素(GnRH)受体,在体内产生受体降调节而使垂体对下丘脑释放的促性腺激素释放激素(GnRH)失去敏感性,使垂体促性腺激素(LH、FSH)分泌受到限制,进而使性腺合成和分泌性腺激素(E2)减少,过早出现的第二性征即消退,最终达到抑制青春期进展,延缓骨骼成熟和提高最终身高的目的。经过多年的临床研究,下丘脑促性腺激素释放激素类似物(GnRha)治疗中枢性性早熟的效果被充分肯定<sup>[6]</sup>。

目前国内治疗性早熟使用的促性腺激素释放激素(GnRha)多为曲普瑞林(达菲林)及进口醋酸亮丙瑞林(达必佳),而国产注射用缓释醋酸亮丙瑞林既往

主要用于妇科对子宫肌瘤及子宫内膜异位症等疾病的治疗,近两年批准使用用于治疗儿童性早熟,但相关的报道较少。

本组结果显示,20例中枢性性早熟女性患儿经国产注射用缓释醋酸亮丙瑞林治疗1年后,所有患儿性征明显抑制,乳房均回缩,卵巢体积缩小,卵泡直径均小于4 mm;治疗3月后复查GnRH激发试验显示,LH和FSH峰值均较治疗前显著下降且回到青春发育前水平;治疗后患儿生长速度下降,骨龄的增长速度明显抑制, $\Delta$ 骨龄/ $\Delta$ 生活年龄 $<1$ ,骨龄与实际年龄的比值下降,预测终身高治疗前为 $(153.5\pm 3.2)$ cm,治疗后达到 $(157.3\pm 4.8)$ cm,平均增高 $(3.8\pm 0.16)$ cm。所有病例治疗过程中未发现不良反应。

因此,国产注射用缓释醋酸亮丙瑞林能有效抑制或减缓中枢性性早熟女童下丘脑-垂体-性腺轴功能的成熟,抑制第二性征的过早发育;同时能有效延缓骨龄的增长速度,改善终身高,是目前治疗女童特发性中枢性性早熟安全且有效的药物之一,与文献报道<sup>[7-9]</sup>的同类进口药物疗效相比较,能达到同样的治疗效果。

由于性早熟的治疗最少需要2年以上才能达到身高的获益,治疗效果与疗程正相关<sup>[10]</sup>。而促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)类药物费用较高,患儿家庭的经济压力较大。在西部经济发展相对落后地区,很多诊断中枢性性早熟的患儿常因经济条件差而不能得到治疗,我院2010年1月~2011年12月同期诊断为中枢性性早熟的患儿中有8例就因家庭经济原因未能接受治疗。因此,比进口制剂便宜的国产GnRHa类药物,对西部经济不发达地区的性早熟患儿更为适宜。通过本组研究,我们认为,使用国产注射用缓释醋酸亮丙瑞林治疗中枢性性早熟可达到进口类药物同样的疗效,而且可减少病人的负担,更利于家庭经济能力相对较差的中枢性性早熟患儿的就治,具有更大的经济学价值。而且,我们期待有更为便宜的药物,让更多的患儿得到治疗。

#### 参考文献:

[1] Ma HM, Du ML, Luo XP, et al. Onset of breast and pubic hair development and menses in Urban Chinese Girls [J]. Pediatrics, 2009, 124: online.

- [2] Parent AS, Teilmann G, Juul A, et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: Variations around the world, secular trends, and changes after migration [J]. Endocr Rev, 2003, 24 (5): 668 - 693.
- [3] Lin XH, Li YY, He JY, et al. Survey of hormone and antibiotic residual in animal products in Guangzhou [J]. China tropical medicine, 2009, 9 (10): 2081-2082. (In Chinese)  
(林晓华, 李迎月, 何洁仪, 等. 广州市部分动物源性食品激素及抗生素残留状况分析[J]. 中国热带医学, 2009, 9(10): 2081-2082.)
- [4] He XF, Zeng J. Correlation of levels of serum leptin, thyroxine and bone age with obesity in children [J]. China tropical medicine, 2008, 8(1): 26-27. (In Chinese)  
(何煦芳, 曾婧. 肥胖少年儿童血清瘦素和甲状腺素含量及骨龄的研究. [J]. 中国热带医学, 2008, 8(1): 26-27.)
- [5] Yan C, Wang MD. Endocrinology for infant [M]. Second edition, Beijing: People's Medical Publishing House, 2006, 317 (In Chinese)  
(颜纯, 王慕逖. 小儿内分泌学[M]. 第二版, 北京: 人民卫生出版社, 2006: 317)
- [6] Ma HM. Drug treatment of children with precocious puberty [J]. Prac Clin J of Paediatrics, 2011, 26(8): 553-556 (In Chinese)  
(马华梅. 儿童性早熟药物治疗进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(8): 553-556)
- [7] Xie LL, Yang Y, Yang L, et al. Effect of triptulin on specific central precocious puberty [J]. J Nanchang University (medical edition), 2011, 51 (3): 46-48 (In Chinese)  
(谢理林, 杨玉, 杨利, 等. 曲普瑞林治疗特发性中枢性性早熟的疗效[J]. 南昌大学学报(医学版), 2011, 51(3): 46-48)
- [8] Ni JH, Wang DF, Du ML, et al. Study on the effect of triptulin on girls with specific central precocious puberty [J]. chin J Endo & Metab, 2003, 19(5): 364-367 (In Chinese)  
(倪继红, 王德芬, 杜敏联, 等. 曲普瑞林治疗特发性中枢性性早熟女孩疗效观察[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(5): 364-367)
- [9] Liu LJ, Liu ZH, Ma XN, et al. Observation on the effect of gondotropin releasing hormone analogues on girls with idiopathic central precocious puberty [J]. Hebei Med, 2011, 33(21): 3277-3278 (In Chinese)  
(刘丽君, 刘智慧, 马雪年, 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疗效观察[J]. 河北医药, 2011, 33(21): 3277-3278)
- [10] Ma HM, Du ML. Gondotropin releasing hormone analogues on girls with idiopathic central precocious puberty [J]. Chin J Endo & Metab, 2005, 21(3): 240-243 (In Chinese)  
(马华梅, 杜敏联. 促性腺激素释放激素类似物治疗改善真性性早熟女孩成年身高[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(3): 240-243)

收稿日期: 2013-03-22 编辑: 谢永慧