

· 论著 · 系统性疾病 ·

## 不同剂量醋酸曲普瑞林对特发性中枢性性早熟女性患儿骨代谢及卵巢功能的影响\*

韩肖丹\* 丁黎 蔡丽霞 郭晓玲  
安阳市妇幼保健院儿科(河南 安阳 455000)

**【摘要】目的** 探索不同剂量醋酸曲普瑞林在特发性中枢性性早熟(ICPP)女性患儿中的应用价值。**方法** 选取我院2020年1月至2023年3月期间收治的96例ICPP女性患儿作为研究对象,依照所用药物剂量不同分为剂量高组和剂量低组,各48例。剂量高组给予高剂量醋酸曲普瑞林治疗,剂量低组给予低剂量醋酸曲普瑞林治疗,比较两组患儿生长发育指标、骨代谢指标、卵巢功能、不良反应。**结果** 两组治疗6个月后骨龄、体重、身高、预测成年终身高水平较治疗前升高,剂量低组骨龄、体重水平低于剂量高组,剂量低组身高、预测成年终身高水平高于剂量高组( $P<0.05$ )。两组治疗6个月后I型胶原氨基端肽(PINP)、骨钙素N端中分子片段(N-MID)水平较治疗前降低,剂量低组低于剂量高组;I型胶原羧基端肽交联( $\beta$ -CTX)水平较治疗前升高,剂量低组高于剂量高组( $P<0.05$ )。两组治疗6个月后雌二醇(E2)、促黄体生成素(LH)、促卵泡生成激素(FSH)水平较治疗前降低,剂量低组低于剂量高组( $P<0.05$ )。经Fisher确切概率法检验,剂量低组不良反应发生率2.08%(1/48)与剂量高组6.25%(3/48)经比较无差异( $P>0.05$ )。**结论** 低剂量醋酸曲普瑞林可调节ICPP女性患儿卵巢功能,改善其生长发育指标,调控骨代谢水平,有良好的安全性。

**【关键词】** 醋酸曲普瑞林; 特发性中枢性性早熟; 骨代谢; 卵巢功能

**【中图分类号】** R585

**【文献标识码】** A

**【基金项目】** 河南医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20200392)

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2026.1.049

## Effects of Triprerelin Acetate at Different Doses on Bone Metabolism and Ovarian Function of Idiopathic Central Precocious Puberty in Female Children\*

HAN Xiao-dan\*, Ding Li, CAI Li-xia, GUO Xiao-ling.

Department of Pediatrics, Anyang Maternal and Child Health Hospital, Anyang 455000, Henan Province, China

**Abstract: Objective** To explore the application value of triprerelin acetate at different doses in idiopathic central precocious puberty (ICPP) in female children.

**Methods** Ninety-six female ICPP children admitted to our hospital from January 2020 to March 2023 were selected as the study objects, and were divided into high-dose group and low-dose group according to different drug dosages, with 48 cases in each group. The high-dose group was treated with high-dose triprerelin acetate, and the low-dose group was treated with low-dose triprerelin acetate. The growth and development indexes, bone metabolism indexes, ovarian function and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After 6 months of treatment, bone age, weight, height and predicted lifetime high level of adulthood in both groups were higher than before treatment, bone age and weight in low dose group were lower than those in high dose group, and height and predicted lifetime high level of adulthood in low dose group were higher than those in high dose group ( $P<0.05$ ). After 6 months of treatment, the levels of type I collagen amino terminal peptide (PINP) and osteocalcin n-terminal molecular fragment (N-MID) were lower than before treatment, and the low dose group was lower than the high dose group. The level of carboxy-terminal peptide crosslinking ( $\beta$ -CTX) of type I collagen was higher than that before treatment, and the low dose group was higher than that of high dose group ( $P<0.05$ ). After 6 months of treatment, the levels of estradiol (E2), luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in both groups were lower than before treatment, and the low dose group was lower than the high dose group ( $P<0.05$ ). By Fisher's exact probability test, there was no difference in the incidence of adverse reactions between the low dose group (2.08% (1/48)) and the high dose group (6.25% (3/48)) ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Low dose triprerelin acetate can regulate ovarian function, improve growth and development indexes, regulate bone metabolism in ICPP female children, and has good safety.

**Keywords:** Triprerelin Acetate; Idiopathic Central Precocious Puberty; Bone Metabolism; Ovarian Function

性早熟又称性机能发育过早、青春期过早,是指女孩在8岁、男孩在9岁以前出现第二性征。这种性早熟源于下丘脑-垂体-性腺轴的提前激活,导致性激素分泌增加,使得性腺提前发育和成熟。特发性中枢性性早熟是性早熟的主要类型。特发性中枢性性早熟(Idiopathic central precocious puberty, ICPP)可能导致骨骼发育异常,如骨龄提前、骨骺提前闭合等,从而影响患儿的身高和生长发育。相关共识指出,促性腺

激素释放激素类似物为治疗ICPP的标准药物,醋酸曲普瑞林为促性腺激素释放激素类似物的一种<sup>[1]</sup>。部分研究指出,醋酸曲普瑞林可调节ICPP患儿的生长发育<sup>[2-3]</sup>。但关于醋酸曲普瑞林的治疗剂量并未有统一的剂量规定。因此,本研究旨在探索不同剂量醋酸曲普瑞林对ICPP女性患儿骨代谢及卵巢功能的影响,现探讨如下。

**【第一作者】** 韩肖丹,女,主治医师,主要研究方向:儿童性早熟的相关研究。E-mail: 17326203332@163.com

**【通讯作者】** 韩肖丹

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取我院2020年1月至2023年3月期间收治的96例ICPP女性患儿作为研究对象，依照所用药物剂量不同分为剂量高组和剂量低组，各48例。剂量高组，年龄6~11(8.63±1.65)岁；病程8~20(13.69±3.82)个月。剂量低组，年龄6~11(8.56±1.54)岁；病程8~20(13.73±3.54)个月。两组ICPP女性患儿在病程、年龄等方面经比较无差异(P>0.05)，组间可比。

**诊断标准：**符合ICPP的诊断标准<sup>[4]</sup>。纳入标准：符合上述关于ICPP的诊断标准；经B超、骨龄、性激素等检查确诊；均未进行相关治疗；患儿家属签署知情同意书。排除标准：发育畸形；存在自身免疫系统疾病；对本研究所用药物过敏；有严重肝肾、造血系统等疾病；精神疾病。

### 1.2 方法

**1.2.1 剂量高组** 给予高剂量醋酸曲普瑞林治疗。行注射用醋酸曲普瑞林(深圳市翰宇药业有限公司，国药准字H20054351，规格：1mL：0.1 mg)肌肉注射，予80 μg/kg的剂量，1次/周，持续治疗6个月。

**1.2.2 剂量低组** 给予低剂量醋酸曲普瑞林治疗。行注射用醋酸曲普瑞林(同剂量高组)肌肉注射，予60 μg/kg的剂量，最大剂量为3.75mg/次，1次/周，持续治疗6个月。

**1.3 观察指标** 生长发育指标：(1)测定患儿身高、体重；(2)预测成年终身高：应用中国2~18岁男童和女童身高、体重标准差单位曲线图，按照其当前的身高，对未来成年曲线予以推算，对预测成年终身高进行；(3)应用双能X线骨密度检测仪(徐州中马医疗器械有限公司)测定骨龄。

**骨代谢指标：**抽取其空腹肘静脉血3mL，3300r/min离心12min，取适量上清液，应用电化学发光法测定 I 型胶原氨基

端肽(PINP)，骨钙素N端中分子片段(N-MID)，I型胶原羧基端肽交联(β-CTX)水平。

**卵巢功能：**于其晨起空腹且安静状态下，抽取肘静脉血3mL，2900r/min离心14 min，取适量血清，放射免疫分析法测定雌二醇(E2)，促黄体生成素(LH)，促卵泡生成激素(FSH)水平。

**不良反应：**于治疗6个月期间，比较两组不良反应，即注射部位肿痛、头痛等。

**1.4 统计学方法** 依据SPSS 26.0统计学软件将骨代谢、生长发育等相关指标导入，依照操作说明行统计学处理，计量资料(生长发育指标、骨代谢指标等)以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示，比较以t检验，计数资料(不良反应)采用%表示，比较以 $\chi^2$ 检验。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 生长发育指标** 两组治疗6个月后骨龄、体重、身高、预测成年终身高水平较治疗前升高，剂量低组骨龄、体重水平低于剂量高组，剂量低组身高、预测成年终身高水平高于剂量高组，有差异(P<0.05)，见表1。

**2.2 骨代谢指标** 两组治疗6个月后N-MID、PINP水平较治疗前降低，剂量低组低于剂量高组；β-CTX水平较治疗前升高，剂量低组高于剂量高组，有差异(P<0.05)，见表2。

**2.3 卵巢功能** 两组治疗6个月后E2、LH、FSH水平较治疗前降低，剂量低组低于剂量高组，有差异(P<0.05)，见表3。

**2.4 不良反应** 剂量高组注射部位肿痛2例、头痛1例；剂量低组注射部位肿痛1例。经Fisher确切概率法检验，剂量低组不良反应发生率2.08%(1/48)与剂量高组6.25%(3/48)经比较无差异(双侧P=0.6170，P>0.05)。

表1 生长发育指标

组别	骨龄(年)		体重(kg)		身高(cm)		预测成年终身高(cm)	
	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
剂量高组(n=48)	7.83±0.63	8.46±0.72 <sup>a</sup>	28.52±0.63	30.08±2.43 <sup>a</sup>	115.18±2.53	117.26±3.16 <sup>a</sup>	154.83±4.64	156.92±5.42 <sup>a</sup>
剂量低组(n=48)	7.81±0.67	8.02±0.24 <sup>a</sup>	28.49±0.67	29.04±1.73 <sup>a</sup>	115.21±2.48	119.42±3.37 <sup>a</sup>	154.91±4.57	159.72±5.68 <sup>a</sup>
t	0.1507	4.0166	0.2260	2.4155	0.0587	3.2393	0.0851	2.4709
P	0.8806	0.0001	0.8217	0.0176	0.9533	0.0017	0.9324	0.0153

注：与同组治疗前相比，<sup>a</sup>P<0.05。

表2 骨代谢指标

组别	N-MID(μg/L)		β-CTX(ng/L)		PINP(ng/L)	
	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
剂量高组(n=48)	124.09±30.71	110.46±20.82 <sup>a</sup>	1741.54±213.67	1897.28±180.52 <sup>a</sup>	761.96±150.81	613.85±115.61 <sup>a</sup>
剂量低组(n=48)	123.92±31.23	102.53±17.35 <sup>a</sup>	1739.81±214.59	1985.24±196.76 <sup>a</sup>	762.04±149.52	537.41±106.87 <sup>a</sup>
t	0.0269	2.0272	0.0396	2.2822	0.0026	3.3638
P	0.9786	0.0455	0.9685	0.0247	0.9979	0.0011

注：与同组治疗前相比，<sup>a</sup>P<0.05。

表3 卵巢功能

组别	E2(ng/L)		LH(IU/L)		FSH(IU/L)	
	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
剂量高组(n=48)	53.82±5.26	32.65±3.73 <sup>a</sup>	21.76±2.38	10.36±1.32 <sup>a</sup>	14.85±1.92	4.73±1.25 <sup>a</sup>
剂量低组(n=48)	53.90±5.23	11.28±3.26 <sup>a</sup>	21.72±2.43	2.52±0.85 <sup>a</sup>	14.87±1.86	2.73±1.02 <sup>a</sup>
t	0.0747	29.8871	0.0815	34.5969	0.0518	8.5886
P	0.9406	0.0000	0.9352	0.0000	0.9588	0.0000

注：与同组治疗前相比，<sup>a</sup>P<0.05。

### 3 讨论

特发性中枢性早熟主要好发于女孩，尤其是8岁前的女孩。这可能与女孩的生理特点有关，包括较早的青春启动、较小的性腺体积。由于患儿在年龄较小时出现第二性征，可能会受到同龄人的嘲笑或歧视，更甚者，患儿在成年后可能存在生育能力下降、心血管疾病风险增加等问题。因此，及时治疗对ICPP女患儿病情发展，以及预防成年后可能出现的健康问题，是非常重要的。相关研究证实，醋酸曲普瑞林可调节ICPP女患儿的性激素水平<sup>[5-6]</sup>。

在骨骼发育过程中，骨代谢需要在生成和吸收之间保持平衡，过多的性激素会破坏这种平衡，导致骨骼的不正常发育、变形，甚至影响身高的发育。高剂量的醋酸曲普瑞林通过直接抑制下丘脑-垂体-性腺轴的活动，减少促性腺激素的分泌，从而减少雌激素的产生，这种抑制作用有助于减缓或逆转性早熟的症状，包括骨龄的提前进展，对生长发育指标具有一定调节效果<sup>[7]</sup>。而低剂量的曲普瑞林通过更温和的方式调整下丘脑-垂体-性腺轴的活动，使女患儿的性发育过程更加自然地进行，使性激素水平保持在相对较高的水平，但不过度抑制，骨龄的增长可得到延缓；且可通过刺激生长激素的分泌，促进骨骼生长和身高增长，有助于改善女患儿的身高发育；并通过调节体内激素水平，影响体重的变化，有助于维持女患儿的体重在正常范围内，改善其生长发育的整体水平<sup>[8]</sup>。结果发现两组治疗6个月后骨龄、体重、身高、预测成年终身高水平较治疗前升高，剂量低组骨龄、体重水平低于剂量高组，剂量低组身高、预测成年终身高水平高于剂量高组，表明低剂量醋酸曲普瑞林可调节ICPP女性患儿生长发育指标。

过多的性激素会促进骨吸收，导致骨钙流失，从而降低骨密度，影响骨代谢水平。研究显示两组治疗6个月后N-MID、PINP水平较治疗前降低，剂量低组低于剂量高组； $\beta$ -CTX水平较治疗前升高，剂量低组高于剂量高组，表明低剂量醋酸曲普瑞林可调节ICPP女性患儿骨代谢水平。高剂量的醋酸曲普瑞林通过直接抑制骨代谢过程，减少骨吸收和骨形成，从而改善骨密度，这种抑制作用主要是通过调节成骨细胞和破骨细胞的活动实现的，但高剂量的性激素会导致骨质疏松，影响骨代谢水平的调节<sup>[9]</sup>。低剂量的曲普瑞林通过更温和的方式调整下丘脑-垂体-性腺轴的活动，使女患儿的性发育过程更加自然地进行；同时，不直接抑制骨代谢过程，有助于保持骨骼的正常生长和发育，是其在更自然的环境下生长发育，利于骨代谢水平的有效调节<sup>[10]</sup>。

由于下丘脑分泌的促性腺激素释放激素过多，导致性腺轴功能提前激活，使得性激素的分泌增加，从而导致性早熟的症状出

现。醋酸曲普瑞林是一种缓释制剂，药物在注射后可以缓慢释放，有利于药物的吸收。同时，注射部位的血液循环也会影响药物的吸收速度和程度。因此，注射部位肿痛和头痛可能是由于药物吸收不良或局部血液循环不良所导致的。但因发生率较低，并未对患儿造成负面影响。高剂量醋酸曲普瑞林可给予持续且稳定的外源性促性腺激素释放激素，对垂体促性腺细胞膜受体具有竞争性阻碍的作用，可结合自源性促性腺激素释放激素，促使促性腺激素的分泌减少，可一定程度调节卵巢功能<sup>[11]</sup>。相比之下，低剂量的曲普瑞林可能通过更温和的方式调整下丘脑-垂体-性腺轴的活动，对下丘脑-垂体-性腺轴发挥不完全抑制作用，使其活动保持在较低但更自然的水平，确保女患儿的性激素水平不会降至青春期前或更低水平，而是保持在相对较高的水平，更接近正常的青春期活动，从而促使卵巢功能的调节效果更明显<sup>[12]</sup>。结果显示经Fisher确切概率法检验，剂量低组不良反应发生率与剂量高组比较无差异；两组治疗6个月后E2、LH、FSH水平较治疗前降低，剂量低组低于剂量高组，表明两组方案对ICPP女性患儿均有良好安全性，且低剂量醋酸曲普瑞林在卵巢功能的调节效果更明显。

综上所述，低剂量醋酸曲普瑞林可调节ICPP女性患儿生长发育指标，改善卵巢功能，调节骨代谢水平，有良好的安全性，疗效优于高剂量醋酸曲普瑞林治疗，对ICPP女患儿的疾病发展及预后具有重要的指导意义。

### 参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 中枢性早熟诊断与治疗专家共识(2022)[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(1): 16-22.
- [2] 顾一纯, 孙辉, 刘昕, 等. 促性腺激素释放激素类似物治疗中枢性早熟临床综合评价[J]. 世界临床药物, 2023, 44(5): 451-459.
- [3] 许从峰, 韦国栋, 牛忠鹏, 等. 知柏地黄丸治疗对中枢性早熟女童卵巢容积, 卵泡直径及第二性征发育的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(19): 3772-3800.
- [4] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中枢性早熟诊断与治疗共识(2015)[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(6): 412-418.
- [5] 范秀春, 郑泽霞. 抗早颗粒联合曲普瑞林治疗学龄前期女童性早熟伴乳房发育临床疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32(22): 54-57.
- [6] 方静霞, 王侃, 张立. 曲普瑞林联合生长激素对中枢性早熟女童的有效性以及对血清瘦素与胰岛素样生长因子-1的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(13): 2454-2456.
- [7] 周超群, 褚锋伟, 蔡佳佳, 等. 促性腺激素释放激素类似物治疗对特发性中枢性早熟女童性生长速率和卵巢功能的影响[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(19): 3510-3513.
- [8] 杨婷, 梁希, 郭婷婷, 等. 醋酸曲普瑞林联合膳食干预对特发性中枢性早熟女童代谢及卵巢功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(11): 81-86.
- [9] 禹远远, 侯卫东, 丁红霞, 等. 丹栀逍遥散联合醋酸曲普瑞林治疗特发性中枢性早熟女童性早熟疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(11): 1048-1052.
- [10] 赵庆贺, 刘俊, 徐豪杰. 不同剂量促性腺激素释放激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): 473-477, 500.
- [11] 方静霞, 王侃, 张立. 曲普瑞林联合生长激素对中枢性早熟女童的有效性以及对血清瘦素与胰岛素样生长因子-1的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(13): 2454-2456.
- [12] 白敏, 韩宜姚, 李珍, 等. 醋酸曲普瑞林治疗特发性中枢性早熟女童疗效及对下丘脑-垂体-性腺轴激素水平的影响[J]. 重庆医学, 2020, 49(7): 1128-1131.

(收稿日期: 2023-11-17)

(校对编辑: 韩敏求)