

长效促性腺激素类似物治疗女童特发性 中枢性性早熟的疗效

朱 红, 蒋优君, 梁 黎, 赵正言

(浙江大学医学院 附属儿童医院, 浙江 杭州 310003)

[摘要] **目的:**观察长效促性腺激素类似物(GnRHa)治疗女童特发性中枢性性早熟(ICPP)的疗效和副作用。**方法:**对36例ICPP女童进行GnRHa治疗,观察治疗前后第二性征、子宫容积、卵巢容积、卵泡发育、骨龄与年龄比值(BA/CA)、体块指数(BMI)和生长速率的变化,采用Greulich-Pyle法评价骨龄,用Payley-Pinneau法预测成年预测身高(PAH),ELISA法测定血清抑制素A(INH_A)和抑制素B(INH_B),用化学发光法测定血清LH和FSH。**结果:**①治疗3~6个月乳房均有缩小,其中12例Tanner I期的女童治疗6个月乳房恢复到B1期;②治疗6个月子宫容积[(3.28±2.20)ml vs (1.27±0.69)ml]和卵巢容积[(3.62±1.94)ml vs (1.24±0.50)ml]均缩小,卵泡缩小甚至消失;血清INH_A和INH_B由治疗前Log(0.93±0.35)ng/L、Log(1.95±0.37)ng/L下降到Log(0.60±0.32)ng/L、Log(1.46±0.32)ng/L。③治疗1年,BA/CA由治疗前1.40±0.20下降到1.26±0.15;PAH由(149.12±4.04)cm升高到(152.84±3.72)cm,BMI治疗前后无明显变化(16.04±1.68 vs 15.93±1.69)。**结论:**GnRHa治疗能有效抑制性腺轴及第二性征的发育,延缓骨龄的成熟,改善预测成人身高,短期应用未见明显副作用。

[关键词] 促性腺素释放激素/类似物和衍生物;促性腺素释放激素/治疗应用;青春期,早熟/药物治疗法;治疗结果

[中图分类号] R 725.8,977 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2008)03-0295-05

Long-acting gonadotropin-releasing hormone analogue in treatment of idiopathic central precocious puberty in girls

ZHU Hong, JIANG You-jun, LIANG Li, ZHAO Zheng-yan (*Department of Pediatrics, The Affiliated Children's Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China*)

[Abstract] **Objective:** To investigate the efficacy and side-effects of long-acting gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRHa) in treatment of idiopathic central precocious puberty (ICPP) in girls. **Methods:** Thirty six ICPP girls were treated with GnRHa. The secondary sexual characteristics, uterus volume, ovary volume, follicle development, bone age/chronological age

收稿日期: 2007-07-19 修回日期: 2008-03-15

基金项目: 浙江省科技厅科技基金资助项目(编号: 2004C33035); 浙江省教育厅科技基金资助项目(编号: 20040213)。

作者简介: 朱 红(1968—), 女, 儿科学硕士, 副主任医师, 从事儿童保健专业。

通讯作者: 赵正言(1953—), 男, 硕士, 儿科学教授, 博导, E-mail: chkhk@zju.edu.cn.

(BA/CA), predicted adult height (PAH), serum inhibitor A (INH_A) and inhibitor B (INH_B), body mass index (BMI) and growth rate were compared before and after treatment. Bone age was assessed using the Greulich-Pyle method, PAH was calculated by the Payley-Pinneau method, serum INH_A and INH_B were measured by ELISA, and serum LH and FSH were measured by chemoluminescence. **Results:** (1) Breast development was reduced after 3~6 months of treatment, and no continued development were observed. In 12 girls the breast development returned from Tanner I to B1. (2) Both uterus and ovary volume were decreased after 6 months [(3.28±2.20)ml vs (1.27±0.69)ml and (3.62±1.94)ml vs (1.24±0.50)ml, respectively]; the follicle was reduced or even disappeared; and the serum INH_A and INH_B were decreased from Log(0.93±0.35)ng/L and Log(1.95±0.37)ng/L to Log(0.60±0.32)ng/L and Log(1.46±0.32)ng/L, respectively. (3) BA/CA was decreased from 1.40±0.20 to 1.26±0.15; PAH was increased from (149.12±4.04)cm to (152.84±3.72)cm after one-year treatment; BMI showed no significant changes (16.04±1.68 vs 15.93±1.69). **Conclusion:** GnRHa can effectively inhibit the development of sex gland and the secondary sexual characteristics, stabilize or delay bone maturation, improve the predicted adult height, and has no observed side-effects in the short-term treatment for ICPP girls.

[Key words] Gonadorelin/analogs; Gonadorelin/ther use; Puberty, precocious/drug ther; Treatment outcome

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2008, 37(3):295-299.]

自20世纪80年代初期Comite和Crowley等医生首次将促性腺激素类似物(GnRHa)用于治疗儿童性早熟以来,其对第二性征的抑制作用已逐渐被人们认可。GnRHa已经成为治疗中枢性性早熟的主要药物^[1],但该药价格较贵,而且长期应用的疗效和副作用尚需临床工作中不断地积累,现将我院的治疗情况报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 2003年3月1日—2003年8月31日在本院内分泌病房住院的6~9岁女童,符合中华医学会儿科学会内分泌遗传代谢组拟订的中枢性性早熟诊断标准^[2],并排除下丘脑-垂体肿瘤的女童36例。其中Tanner I期12例, Tanner II期24例,均无月经。以同期6~9岁呼吸道感染住院的恢复期青春前期女童作为对照组,共31例。

1.2 治疗方法 36例确诊ICPP的女童给予GnRHa(达菲林, 3.75 mg/支)治疗,第1~3个月每月1次100~120 μg/kg,于第3针时行简易

GnRHa激发试验(注射GnRHa后30 min测定LH、FSH),如下丘脑-垂体-性腺轴活动已被抑制,改为维持量每月(一般28~32 d)1次(50~60 μg/kg)。

1.3 监测指标 所有患儿在治疗过程中每月测定身高和体重(由专人用同一量具测定),观察第二性征变化;每3个月复查简易GnRHa激发试验(参考Salerno^[3]方法,治疗性肌注GnRHa 30 min后,采血测LH和FSH,当LH<2 IU/L和LH/FSH<1时,提示下丘脑-垂体-性腺轴活动被抑制);每6个月复查骨龄和盆腔B超;治疗6个月后加服钙尔奇D 300 mg/d,对生长速度<0.5 cm/月者补充锌元素1 mg/(kg·d⁻¹)或根据性征抑制情况适当减少GnRHa的剂量。同时监测治疗前后基础抑制素(INH_A、INH_B)的变化。INH_A、INH_B的测定采用ELISA法,试剂由英国OXFORD BIO-INNOVATION LTD公司提供,INH_A测定灵敏度为3.9 pg/ml,批间差异和批内差异均为<10%,INH_B测定的灵敏度为15 pg/ml,批间差异和批内差异

均为<7%。采用免疫化学发光法测定 LH 和 FSH,试剂由美国德普公司提供,测定的灵敏度均为 0.1 IU/L。

1.4 评价方法

1.4.1 骨龄和 PAH 的评定:采用上海惠诚公司提供的儿童青少年骨龄评测系统软件,由专人操作。骨龄测定用 Greulich-Pyle 法,PAH 评定用 Payley-Pinneau 方法。

1.4.2 子宫和卵巢容积的计算:按椭球体积计算公式:长×宽×深×π/6。

1.4.3 身高以标准差分值(SDS)为参数计算单位:以1995年9市城区女童身高资料参照值计算身高的 SDS(HtSDS),HtSDS=(实测身高-同龄身高的均值)/同龄身高的标准差,按年龄的 HtSDS 表示为 HtSDS_{CA},按骨龄的 HtSDS 表示为 HtSDS_{BA}。

1.4.4 体块指数(BMI)计算:体重(kg)/身高²(m²)

1.5 统计学处理 INH_A和 INH_B的均数比较先经以10为底的对数转换,转换后数据符合正态分布,两组比较采用独立样本 t 检验;治疗前后的比较采用配对 t 检验;对偏态分布资料采用非参数检验;统计学显著性检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 ICPP 女童与青春前期女童 INH_A、INH_B的水平 ICPP INH_B的水平明显高于青春前期健康女童($P=0.000$),而血清 INH_A水平两组比较差异无显著性(表1)。

表1 ICPP 女童与青春前期女童 INH_A、INH_B的水平

Table 1 The levels of INH_A and INH_B in girls of precocious puberty and controls

组别	例数	年龄/ 岁	Log INH _A /(ng·L ⁻¹)	Log INH _B /(ng·L ⁻¹)
ICPP	36	7.94±0.94	0.85±0.33	1.83±0.39
对照	31	7.98±0.83	0.78±0.23	1.04±0.35
t		-0.201	0.934	8.752
P		0.841	0.354	0.000

2.2 GnRHa 治疗以后的疗效观察

2.2.1 第二性征变化:36例女童采用GnRHa治疗,其中1例在治疗6个月后发生急性红白血病而停用,10例于治疗12个月后停用,18例于治疗18个月后停用,目前尚在应用,疗程>18个月者7例。本组女童在治疗后3个月乳房均有缩小,其中12例TannerⅠ期女童在治疗3个月后乳腺腺结变软,6个月后乳房恢复到B1期;24例TannerⅢ期女童在治疗6个月后乳腺腺结变软,乳腺未见增大,但仍有乳腺轮廓。本组女童在治疗过程中均未见阴道出血及过敏反应。

2.2.2 LH、FSH、INH_A、INH_B和盆腔B超的变化:所有治疗者于治疗第3个月、第6个月作简易GnRH激发试验,其LH、FSH分别为0.80(0.10~1.70)IU/L、1.20(0.10~3.10)IU/L、0.70(0.10~1.20)IU/L、1.10(0.10~2.10)IU/L,均恢复到青春前期水平。治疗6个月后患子宫容积由治疗前(3.28±2.20)ml缩小到(1.27±0.69)ml,卵巢容积由治疗前(3.62±1.94)ml缩小到(1.24±0.50)ml; $t_{子宫}=6.332$ 、 $t_{卵巢}=8.488$, P 均<0.05;治疗前卵泡最大直径为0.5~1.3cm,治疗后有5例女童卵泡直径仍≥0.4cm,其中最大为0.8cm(治疗前1.3cm),其余均未见卵泡。同时,29例ICPP女童血清INH_A和INH_B由治疗前Log(0.93±0.35)ng/L、Log(1.95±0.37)ng/L下降到Log(0.60±0.32)ng/L、Log(1.46±0.32)ng/L, $t_{INH_A}=9.711$ 、 $t_{INH_B}=4.475$, P 均<0.05。

2.2.3 HtSDS_{CA}、HtSDS_{BA}、骨龄/年龄(BA/CA)、预测成年身高(PAH)的改变:35例患者经GnRHa治疗1年后,BA的增长明显低于CA的增长,使BA/CA的比值明显下降;同样PAH也得到改善(表2)。

2.2.4 对生长速度及体块指数的影响:35例女童GnRHa治疗1年时,其年生长速率为(6.05±0.85)cm;25例女童治疗时间>1年,其第二年的生长速率为(5.10±0.47)cm,其生长速率明显减慢。而治疗1年后,其BMI为15.93±1.69,与治疗前相比较(16.04±1.68),差异无显著性意义($P=0.582$)。

表2 GnRHa 治疗对骨龄及身高的影响

Table 2 The bone age and height changes after treatment with GnRHa

	<i>n</i>	BA/CA	HtSDS _{CA}	HtSDS _{BA}	PAH/cm
治疗前	35	1.40±0.20	0.29(−2.15~2.62)	−2.43±1.04	149.12±4.04
治疗后	35	1.26±0.15	−7.03(−3.56~1.48)	−1.69±1.01	152.84±3.72
<i>t</i>		15.467	−5.610*	−10.741	−11.876
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

*为非参数检验(Wilcoxon test)

3 讨论

女孩中枢性性早熟是由于下丘脑-垂体-卵巢功能提前被激活,使生长发育提前,骨骺过早闭合,导致终身高矮小。治疗中枢性性早熟的目的在于延迟第二性征的发育和骨骺的闭合,从而改善成年身高。本研究显示,GnRHa 能有效抑制第二性征发育,应用3~6个月以后乳房缩小甚至恢复到青春前期水平,治疗6个月子宫、卵巢容积明显缩小,卵泡发育抑制。在治疗3个月、6个月时,分别作简易GnRHa 激发试验,显示LH、FSH 均恢复到青春前期水平,基础E2 也恢复到青春前期水平。同时随着卵泡发育的抑制,血清INH_A和INH_B的水平也下降。血清INH 被认为是监测性腺功能状态的一个良好指标^[4-6]。在女性,INH 主要由卵巢的颗粒细胞、黄体细胞、卵泡膜细胞分泌。中枢性性早熟女童,由于GnRH 的提前释放,垂体FSH 和LH 分泌增加,在垂体促性腺激素的作用下,始基卵泡逐渐向窦前卵泡、窦状卵泡、优势卵泡、成熟卵泡发育。由于INH_B主要由窦前卵泡、小窦状卵泡分泌,INH_A主要由优势卵泡及黄体产生,因此,性早熟女童血清INH 增高,随着卵巢功能的抑制,其血清中的浓度也下降。我们的资料也显示中枢性性早熟的女童血清INH_B的水平高于青春前期的同龄女童,当应用GnRHa 以后,卵泡发育受到抑制,其血清INH_B的水平也下降。

骨龄与年龄的比值(BA/CA)可视为骨成熟的指标。GnRHa 不仅能抑制垂体-性腺轴的发育,同时也能延缓骨龄的成熟,改善终身高^[7]。本组资料显示,GnRHa 治疗12个月,BA/CA 的值由治疗前1.40±0.20下降到1.26

±0.15,预测成年身高由(149.12±4.04)cm 上升到(152.84±3.72)cm,提示GnRHa 治疗能有效改善终身高。

至于GnRHa 的副作用,多数作者认为该类药物是安全的无明显副反应。而长期的副反应尚需要临床观察^[8-9]。有文献报告GnRHa 应用会使BMI 增加,其发病机制不清^[10]。但近年来又有文献报告,GnRHa 应用不但BMI 不增加,而且对原本肥胖的性早熟女童有使BMI 下降的作用,其原因可能与性激素分泌受抑制有关^[11-12]。本研究显示,GnRHa 应用12个月其BMI 并无增加,而有下降的趋势。至于GnRHa 有无致癌作用目前尚无文献报告。本研究中,有1例在应用GnRHa 后6个月发生白血病,可能与其生活环境有关。

References:

- [1] KELNAR C J, STANHOPE R. Height prognosis in girls with central precocious puberty treated with GnRH analogues [J]. *Clin Endocrinol*, 2002, 56: 295-296.
- [2] DU M L, MA H M (杜敏联, 马华梅). Recommendations for the diagnosis and treatment of central precocious puberty [J]. *Chinese Journal of Pediatrics* (中华儿科杂志), 2003, 41(4): 272-273. (in Chinese)
- [3] SALERNO M, DI MAIO S, GASPARINI N, et al. Central precocious puberty: a single blood sample after gonadotropin-releasing hormone agonist administration in monitoring treatment [J]. *Horm Res*, 1998, 50(4): 205-211.
- [4] WANG H, YANG J (汪辉, 杨菁). The local regulatory of inhibin/activin and follistatin on the function of ovary [J]. *Foreign Medical*

- Sciences Family Planning Fascicle(国外医学计划生育分册),1999,18(3):14-148. (in Chinese)
- [5] DANFORTH D R, ARBOGAST L K, MROUEH J, et al. Dimeric inhibin: a direct marker of ovarian ageing [J]. *Fertil Steril*, 1998, 70(1): 119-123.
- [6] KRETZER D M, MEINHARDT A, MEEHAN A, et al. The roles of inhibin and related peptides in gonadal function [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2000, 30(1-2): 43-46.
- [7] PARTSCH C J, HEGER S, SIPPELL W G. Treatment of central precocious puberty: lessons from a 15 years prospective trial german decapetyl study group [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2000, 13(Suppl 1): 747-758.
- [8] HEGER S, PARTSCH C J, SIPPELL W G, et al. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty final height, body proportion, body composition, bone mineral density, and reproductive function [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(12): 4583-4590.
- [9] HEGER S, SIPPELL W G, PARTSCH C J. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience [J]. *Endocr Dev*, 2005, 8: 94-125.
- [10] FEUILLAN P P, JONES J V, BARNES K, et al. Follow-up of children and young adults after GnRH-agonist therapy for central precocious puberty [J]. *J Endocrinol Invest*, 2001, 24: 734-736.
- [11] ARRIGO T, DE LUCA F, ANTONIAZZI F, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty [J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 150(4): 533-537.
- [12] PALMERT M R, MANSFIELD M J, CROWLEY W F, et al. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration analysis of growth and body composition in 110 patient with central precocious puberty [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(12): 4480-4488.

[责任编辑 黄晓花]

我校求是特聘教授项春生以共同通讯作者在《自然:免疫学》杂志上发表论文

我校医学院求是特聘教授项春生博士与中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所孙兵教授领导的研究小组在三月十八日出版的《自然:免疫学》(Nature Immunology)杂志报道了最新的合作研究成果。研究人员用自行研制的小鼠全基因组DNA芯片技术在LPS诱导的DC细胞分化过程中筛选出一个重要的基因,新的免疫负性调控因子Trim30 α ,并发现这种分子在炎症的初始阶段被诱导产生,与TAB2/3结合并导致其降解;TAB2/3的降解引起Traf6的自身泛素化,最终阻断NF-kB的信号通路,从而在DC细胞,对致炎因子如IL-6和TNF- α 的产生起到明显的抑制作用。因为正常的免疫应对机体抵抗感染是非常必要的,而过度的免疫应答又会对机体产生损害,该研究揭示了炎症抑制方面一个新的免疫机制。这一发现为人们深入了解免疫系统的调控网络具有重要的意义。