

临床研究报道 ·

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

陈少科,郭先鸣

(广西妇幼保健院儿科,广西 南宁,530003)

[摘要] 目的 观察醋酸亮丙瑞林缓释剂(GnRHa)对中枢性性早熟女童生长和成年终身高指标的影响。方法 对13例中枢性性早熟女童给予GnRHa 50~80 $\mu\text{g}/\text{kg}$,4周注射1次,治疗6~15个月(平均治疗9.6个月)+适量有氧运动和/或生长激素(r-hGh)。对比治疗前后身高、骨龄、预测身高及促黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)促卵泡激素(FSH)等指标变化。结果 身高由(137.64 $\pm$ 9.35) cm增至(148.0 $\pm$ 6.1) cm ($P < 0.01$)。骨龄由(11.24 $\pm$ 1.50)岁增至(12.15 $\pm$ 0.87)岁, ($P > 0.05$)。最高身高预测值从(149.53 $\pm$ 4.66) cm增至(157.2 $\pm$ 1.98) cm ($P < 0.01$)。LH,FSH较治疗前明显降低($P < 0.05$)。结论 GnRHa可明显抑制第二性征发育使骨龄的生长延缓,辅以适量的有氧运动和/或r-hGh,能有效改善终身高。

[关键词] 醋酸亮丙瑞林;早熟;身高

[中图分类号] R585 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1008-8830(2002)06-0506-03

目前醋酸亮丙瑞林(GnRHa)治疗中枢性性早熟(ICPP)已被较广泛的应用。但GnRHa在抑制性征及骨龄的同时,也使生长明显抑制,本文对13例ICPP女童使用GnRHa治疗的同时辅以适量的有氧运动和/或r-hGh,并就治疗前后身高、骨龄、预测身高、促黄体生成素(LH)及促卵泡成熟激素(FSH)、雌二醇(E_2)变化报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本文收集2000年5月至2002年7月来我院儿科内分泌门诊就诊治疗满6个月以上的ICPP 13例女童,就诊年龄7.8~11.0岁,平均年龄(9.36 $\pm$ 1.30)岁,有初潮4例。所有患儿均测量身高、检查性征,并预测成年身高(BP法),同时进行骨龄检查。盆腔B超查子宫、卵巢、卵泡大小,阴道细胞涂片检查,测LH,FSH, E_2 ,催乳素(PRL),睾酮(T),孕酮(P)。未出现初潮患儿全部进行黄体生成激素释放激素(LHRH)激发试验。

1.2 方法

1.2.1 ICPP诊断标准^[1] ①女孩8岁前出现第二

性征(按Tanner分期);②LHRH激发试验,用达必佳作激发剂2~3 $\mu\text{g}/\text{kg}$,采用化学发光法测定,LH峰值12 IU/L以上,LH/FSH $> 0.66 \sim 1.0$;③盆腔B超提示卵巢容积 $> 1 \text{ ml}$,多个卵泡直径 $\geq 0.4 \text{ cm}$,阴道细胞涂片提示细胞成熟指数 $> 10\%$;④骨龄超过实际年龄1年以上。

1.2.2 治疗方法 GnRHa(日本武田公司产),用量50~80 $\mu\text{g}/\text{kg}$,每隔4周注射1次,辅以每天30 min以上有氧运动,运动时间不限(运动方案由中山医科大学一附院生长发育中心提供)。3例患儿同时加用r-hGh每周1 U/kg治疗,共治疗6~15个月,平均9.6个月。

1.2.3 观察指标 每月复查身高、性征,每6个月复查骨龄,第3个月重复LHRH激发试验。

1.2.4 统计学处理 用SPSS统计软件作方差分析。

2 结果

2.1 临床疗效

按Tanner分期13例女童中TannerⅣ期4例,TannerⅢ期6例,TannerⅡ期3例。用药3个月后退TannerⅣ期的4例女童乳房大小无变化,但乳房变

软。Tanner II期6例,有4例回复到 Tanner 期,2例回复到 Tanner I期。Tanner I期3例回复到 Tanner 期。4例有初潮者用药后 2~3 周均出现阴道流血,量如月经量,未做特殊处理 3~5 d 停止,以后未再有阴道出血。其余无初潮患儿无 1 例出现阴道出血,3 例有初潮患儿停止治疗后 6 个月内均恢复月经。身高治疗前半年生长速度平均增长 5.16 cm,治疗 6 个月到 12 个月,生长速度明显下降,平均为 2.98 cm。治疗前骨龄(11.24 ±1.50)岁,治疗 6 个月骨龄增长受到抑

制,6 个月后骨龄明显抑制,骨龄生长低于年龄的生长(BA < CA)。13 例患儿预测身高治疗前 (149.53 ±4.66) cm,6 个月后增至 (153.89 ±2.23) cm,1 年增至(154.43 ±2.36) cm,15 个月后增至 (157.21 ±31.98) cm,($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 性激素改变

用药 3 个月后,患儿血 LH,FSH 明显下降,LHRH 激发试验 LH 峰值与 FSH 峰值明显下降,经统计学处理均差异有显著性($P < 0.05$),见表 2。

表 1 13例 ICPP 女童 GnRH-a 治疗前后临床指标变化					($\bar{x} \pm s$)
	例数	年龄(岁)	身高(cm)	骨龄(岁)	预测身高(cm)
治疗前	13	9.36 ±1.30	137.64 ±9.35	11.24 ±1.50	149.53 ±4.66
治疗 6 个月	13	10.55 ±1.01	142.8 ±7.08	11.83 ±1.45	153.89 ±2.23
治疗 12 个月	9	11.33 ±0.75	145.86 ±4.05	12.10 ±0.76	154.43 ±2.36
治疗 15 个月	5	11.48 ±0.84	148.0 ±6.10	12.15 ±0.88	157.21 ±1.98
F			5.05	1.7998	5.604
P			<0.01	>0.05	<0.01

表 2 13例 ICPP 女童 GnRH-a 治疗前后实验室指标变化					(IU/L)
	LH	FSH	E ₂	FSH 峰	LH 峰
治疗前	3.89 ±2.59	3.14 ±1.79	19.93 ±17.32	16.86 ±7.25	31.42 ±22.53
治疗后	0.51 ±0.29	1.17 ±1.00	8.58 ±3.89	0.55 ±0.16	2.84 ±1.03
P	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

青春期以第二性征出现、性发育和生长速度突增为主要特征,主要受促生长素轴及性腺轴的双重调节。ICPP 患者由于性腺提前发育,导致青春期提前发动,青春期高峰生长速度(PHV)提前呈现,生长时间缩短,骨龄提前,骨骺提前闭合,使终身高受抑。使用 GnRH-a 通过对垂体 GnRH 受体的结合,使之脱逸或降调节,使垂体对内源性 GnRH 不反应,性腺激素分泌减少,从而抑制骨龄的进展,最终改善成年身高。但是,长时间使用 GnRH-a 后会有生长减速的副作用,严重者仍可影响成年身高,其主要原因是早熟性青春期同样受促生长素轴和性腺轴的协同调控,GnRH-a 抑制性腺激素分泌,从而使促生长素轴功能下降即 GH 和/或胰岛素样生长因子 I(IGF-1)水平下降。临床上,用 GnRH-a 和 r-h Gh 联合治疗可使身高增长明显改善^[2]。但两药合用由于费用昂贵常常使普通家庭难以承受而中断治

疗。为了解决这一难题,我们根据运动后可使血 GH 升高这一生理特点,将有氧运动作为 ICPP 辅助治疗的手段。

本组资料显示经过 GnRH-a 治疗的 13 例 ICPP 女童辅以每天 30 min 的有氧运动,身高增长在治疗前半年无明显抑制,生长速度(GV)5.16 cm/6 月,治疗半年后 GV 减缓至 2.98 cm/6~12 月,平均增高 0.5 cm/月,仍可达到青春前期生长速度,较文献报告的生长速度快^[3]。同时骨龄受到抑制,尤其 6 个月以后 BA < CA。身高预测值由(149.5 ±4.66) cm 逐渐增至(153.89 ±2.23) cm(6 个月),(154.43 ±2.36) cm(12 个月),(157.21 ±1.98) cm(15 个月),预测身高已接近靶身高,与文献报道一致^[4]。而且治疗时间越长,年龄越小,受益越大。对 3 例治疗时间晚,骨龄达 12.5~12.9 岁女童,当生长速度明显受抑,通过有氧运动不能改善,GV 3 个月 <1 cm 者加用生长激素,生长速度明显提高,生长速度达 0.5~1.0 cm/月,最终接近或达到靶身高。

GnRH-a 主要是通过其强而持久的 GnRH 作

用,使垂体-性腺轴活动受抑,性征发育和骨龄增长受抑。本组ICPP女童接受GnRH-a治疗后,第二性征发育被明显抑制,呈现身高年龄对骨龄的追赶,未发现不良反应,血LH,FSH,LH峰值,FSH峰值均较治疗前明显下降。但本组资料显示E₂治疗前后变化无显著性差异,考虑原因可能为本组患儿的LHRH激发时间均在GnRH-a治疗的第28天,外源性GnRH明显减少,体内E₂水平回升所致。

GnRH-a+经常性有氧运动和/或r-hGh治疗,使ICPP女孩最终身高接近或超过靶身高,而无明显副作用。

[参 考 文 献]

[1] 曾畿生,王德芬.现代儿科内分泌学[M].上海:上海科学技术出版社,2001,128-129,490-492.

- [2] Pasquino AM, Municchi G, Pucarelli I, et al. Combined treatment with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone in central precocious puberty [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(3): 948-951.
- [3] 金自孟,史铁繁,卢玉双.促性腺素释放激素类似物治疗女孩特发性中枢性性早熟的初步观察[J].中华内分泌代谢杂志, 2000, 16(10): 281-283.
- [4] Paul D, Conte FA, Grumbach MM, et al. Long term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(2): 546-551.
- [5] 杜敏联,马华梅,陈雪琼.促性腺素释放激素类似物对特发性中枢性性早熟女孩生长的影响[J].中华内分泌代谢杂志, 2000, 16(10): 277-280.

(本文编辑:吉耕中)

(上接第505页)

Noyes等^[8]和冯学斌等^[9]均报道IgG亚类缺陷中以IgG3为主。本文185例中以IgG3居多(占47.6%),与国内外的报道一致。

综上所述,对于下呼吸道感染的婴幼儿应常规检测IgG亚类等指标。若患儿有IgG亚类缺陷,则可采用静脉丙种球蛋白(IVIG)进行治疗,多数学者认为IVIG应限于有严重临床症状而对抗生素治疗无反应的患儿,推荐剂量为每月200~400 mg/kg;其次,针对急慢性感染应使用抗生素;其它治疗措施包括:使用联合多糖和蛋白质疫苗进行反复注射,或应用免疫增强剂如:黄芪、P-转移因子等促进IgG亚类产生。

虽然本组研究发现初次下呼吸道感染婴幼儿中有较大比例的IgG亚类缺陷,但是并不能轻易将其诊断为IgG亚类缺陷病,因为无法排除暂时性的IgG或IgG亚类的下降,尤其是≤6月龄的婴儿。因此,对这些患儿应进行随访观察,注意有无反复呼吸道感染、反复化脓性感染等,并进行IgG及IgG亚类的随访监测,排除其它致病因素,早期发现免疫缺陷病,以便进行相应预防及治疗。

[参 考 文 献]

- [1] 刘凤,房崇芸,冯学斌,等.血清IgG亚类测定在儿童支气管哮喘及反复呼吸道感染中的意义[J].滨州医学院学报,1996, 19(3): 227-229.
- [2] 蒋利平,杨锡强,李成荣,等.反复呼吸道感染小儿IgG亚类缺陷[J].中华医学杂志(英文),1991, 104(2): 119-123.
- [3] 蒋利平,杨锡强,张远维,等.儿童血清IgG亚类水平[J].上海免疫学杂志,1990, 10(3): 160-162.
- [4] 吴亚平,杨锡强.免疫球蛋白亚类缺陷[J].国外医学儿科分册,1998, 15(2): 66-70.
- [5] Feldman C, Mahomed AG, Mahida P, et al. IgG subclasses in previously healthy adult patients with acute community-acquired pneumonia [J]. S Afr Med J, 1996, 86(5 Suppl): 600-602.
- [6] Tezcan I, Ersoy F, Sanal O, et al. IgG subclass deficiency in children with recurrent infections [J]. Turk J Pediatr, 1991, 33(3): 163-166.
- [7] 林书祥,杨洪汀,潘春莹,等.IgG亚类测定在儿科常见病中的应用[J].中国优生与遗传杂志,1999, 7(5): 103-104.
- [8] Noyes J, Woodmansec D, Chervinsky P. IgG subtype abnormalities with normal total IgG in a clinical allergy practice [J]. Ann Allergy, 1986, 57(4): 273-275.
- [9] 冯学斌,刘凤,房崇芸,等.儿童支气管哮喘与血清IgG亚类失衡[J].上海免疫学杂志,1996, 16(4): 230-231.

(本文编辑:吉耕中)