

GnRHa 治疗中枢性性早熟女童对终身高的影响

陈少科, 范歆, 唐晴

(广西壮族自治区妇幼保健院 广西儿童医院, 广西 南宁 530003)

[摘要] 目的 观察促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)对治疗中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)女童终身高的作用及相关因素。方法 对26例CPP女童应用GnRHa治疗前后预测身高、骨龄的标准差分值[$HtSDS(BA)$]、终身高、体重指数(BMI)、初潮情况进行评价,分析它们与终身高的相关性。结果 治疗前预测身高为 151.5 ± 5.7 cm;停药时预测身高为 158.4 ± 5.2 cm;终身高为 158.0 ± 4.0 cm,高于靶身高 155.3 ± 4.4 cm ($P < 0.01$)。终身高与初始身高、预测身高、 $HtSDS(BA)$ 正相关。治疗前BMI为 17.1 ± 2.1 、治疗后BMI为 19.9 ± 3.2 ,两者呈正相关。停药后平均 13.2 ± 6.1 个月后初潮,平均初潮年龄为 12.2 ± 0.7 岁。结论 GnRHa治疗CPP可有效地改善终身高,终身高与治疗前身高及预测身高等密切相关,停药后患儿青春发育与正常儿童相似。

[中国当代儿科杂志,2009,11(5):374-376]

[关键词] 促性腺激素释放激素类似物;性早熟;预测身高;终身高;女童

[中图分类号] R585 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)05-0374-03

Impact of gonadotropin-releasing hormone analogs treatment on final height in girls with central precocious puberty

CHEN Shao-Ke, FAN Xin, TANG Qing. Department of Pediatrics, Guangxi Women and Children Health Hospital, Nanning 530003, China (Email: chenshaoke123@163.com)

Abstract: Objective To study the effects of treatment with gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa) on final height, weight and pubertal development in girls with central precocious puberty. **Methods** Twenty-six girls with central precocious puberty were treated with GnRHa for an average of 19.2 ± 8.4 months. Pretreatment and posttreatment predicted adult heights (PAH) were evaluated based on the Bayley-Pineau table. The patients' heights and weights were measured monthly. Bone age (BA) was evaluated using Greulich-Plyle. Height standard deviation score for BA [$HtSDS(BA)$] was measured. After discontinuation of treatment, the patients were followed-up for the observation of height, weight, BA and menstruation. **Results** Final height averaged 158.0 ± 4.0 cm in the 26 girls, which was greater than their target height (155.3 ± 4.4 cm; $P < 0.01$) and consistent with their posttreatment PAH (158.4 ± 5.2 cm). The final height was positively correlated with initial height, PAH and $HtSDS(BA)$. There was a positive correlation in the body mass index before and after treatment ($r = 0.724, P < 0.01$). Menarche occurred 13.2 ± 6.1 months after discontinuation of treatment, with a mean menarche age of 12.2 ± 0.7 years. **Conclusions** GnRHa may increase final height in girls with central precocious puberty. Their final heights may be correlated with their initial heights and PAH. The pubertal development after GnRHa treatment in girls with central precocious puberty may be matched with normal children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (5):374-376]

Key words: Gonadotropin-releasing hormone analogs; Precocious puberty; Predicted height; Final height; Girl

中枢性性早熟(CPP)主要危害儿童的成年身高及心理健康,女孩发病率明显高于男孩^[1]。目前国内普遍使用促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗CPP,其作用是通过降调节,使体内激素恢复到青春期前水平;从而使患儿的性发育延迟、骨龄得以控制,终身高得到改善,但国内关于GnRHa治疗CPP女童终身高的文献报道较少,本研究随访观察26例达终身高的CPP女童,评价GnRHa治疗后终身高、体重及发育情况。

1 对象和方法

1.1 对象

为1999年12月至2008年2月在我院儿童内分泌门诊经GnRHa治疗,达终身高的26例CPP女童,就诊年龄 7.8 ± 0.7 岁,符合现行CPP诊断标准^[2],病程>6个月,所有患儿均排除其他生长发育异常性疾病。

[收稿日期]2008-08-12;[修回日期]2008-10-28
[作者简介]陈少科,男,硕士研究生,副主任医师。主攻方向:小儿内分泌疾病。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 26 例患儿均使用 GnRHa 治疗,疗程平均为 19.2 ± 8.4 月,首次用药剂量为每次 80 ~ 110 μg/kg,此后 3 个月 70 ~ 80 μg/kg,3 个月以后每次 50 ~ 80 μg/kg,每次最大用量不超过 3.75 mg,每 4 ~ 5 周肌肉注射一次,同时辅以适当的有氧运动。停药指征:骨龄 > 12 岁或骨龄与年龄基本相符,连续 6 个月身高增长 < 2 cm,无条件同时加用生长激素者。

1.2.2 观察方法 患儿每月固定同一测量工具测身高、体重,按 Tanner 分期标准检查第二性征发育状况,每 6 个月测左手正位骨龄片,骨龄评价采用 Greulich-Plyle 法,治疗第 4 个月复查 LHRH 激发实验。身高标准分差值计算使用 1995 年全国九城市区儿童体检资料,成人预测身高采用 BP 法查 Bayley-Pineau 表(骨龄和年龄相差 1 岁以内表)。

1.3 停药后随访

终身高判定标准为骨龄 ≥ 16 岁,年身高增长 < 1 cm^[3]。停药后定期随访身高、体重、骨龄,初潮及月经情况等,相应指标与用药前自身对比。

1.4 统计学处理

用 SPSS 11.0 软件包进行统计,数据采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,统计分析采用 *t* 检验(同组治疗前后比较采用配对比较 *t* 检验;两组例数不等但资料正态分布,方差齐时用 *t* 检验,否则用秩和检验)、单因素三水平设计定量资料方差分析(ANOVA),相关性检验用 Pearson 相关分析。

2 结果

2.1 26 例患儿治疗过程身高、骨龄等各项指标变化

表 1 26 例患儿治疗过程各项指标变化 ($\bar{x} \pm s$)

时间月	例数	年龄(岁)	骨龄(岁)	ΔHtSDs(BA)	HtSDs(BA)	PAH(cm)	GV(cm)
0	26	7.8 ± 0.7	11.2 ± 0.9	—	-1.4 ± 0.7	151.5 ± 5.6	—
12	26	8.8 ± 0.7	11.9 ± 0.9	0.4 ± 0.2	-1.0 ± 0.8	155.9 ± 5.4	6.0 ± 0.8
24	15	9.8 ± 0.7	12.1 ± 1.1	0.8 ± 0.4	0.7 ± 0.5	158.5 ± 3.6	4.8 ± 1.6

注:PAH = 预测身高;HtSDs(BA) = 骨龄的标准差分值;GV = 生长速度;ΔHtSDs(BA):治疗前后骨龄的标准差分值的差值[(治疗后 HtSDs(BA)) - 治疗前 HtSDs(BA)]。

3 讨论

GnRHa 是目前治疗 CPP 最有效的药物,它的作用机制是基于性腺轴抑制后性激素分泌降低,使骨龄成熟延缓,延长生长时间,从而改善成年身高。研

究发现治疗后终身高可达到或超过治疗前预测身高,但往往低于靶身高^[4,5]。本观察中 26 例 CPP 女童的身高确能明显改善,并且大部分(23/26)患儿终身高达到或超过其靶身高,与目前少数报道结论相似^[6]。

分析发现患者终身高与初始身高、预测身高、

2.2 体重指数(BMI)

治疗前 BMI 17.1 ± 2.1,停药时 BMI 17.9 ± 4.6,达终身高时 BMI 19.9 ± 3.2,治疗前 BMI 与停药时 BMI 差异无显著性(*t* = -0.274, *P* > 0.05),与达终身高时 BMI 差异有显著性(*t* = -5.033, *P* < 0.01)。达终身高时 BMI 与初始 BMI 相关(*r* = 0.724, *P* < 0.01)。

2.3 子宫附件 B 超

治疗前子宫大小约(8.7 ± 8.3) cm³,两侧卵巢分别为(3.0 ± 2.1) cm³, (3.5 ± 3.2) cm³,治疗后子宫大小为(4.5 ± 4.6) cm³,两侧卵巢(1.8 ± 1.6) cm³, (2.0 ± 1.3) cm³。治疗前 13 例卵巢均可见 ≥ 0.4 mm 的卵泡,治疗后仅 1 例卵巢区仍可见 ≥ 0.4 mm 的卵泡。

2.4 初潮情况

26 例停药后平均(13.2 ± 6.1)个月出现初潮,平均初潮年龄(12.2 ± 0.7)岁。随访子宫附件 B 超未见异常。

究发现治疗后终身高可达到或超过治疗前预测身高,但往往低于靶身高^[4,5]。本观察中 26 例 CPP 女童的身高确能明显改善,并且大部分(23/26)患儿终身高达到或超过其靶身高,与目前少数报道结论相似^[6]。

分析发现患者终身高与初始身高、预测身高、

HiSDS(BA)相关,初始及预测身高较高,治疗后终身身高较好;身高获益与与预测身高增长基本相符。同时,23例患儿的平均终身身高超过了其平均靶身高,终身高与停药时预测身高基本相符,这比其他报道的治疗效果要好,我们考虑,药物剂量的个体化十分重要,在治疗过程中,GnRHa用量通常为每次50~80 $\mu\text{g}/\text{kg}$,视患儿的生长速度、体重调整用药剂量及时间,当骨龄控制欠佳,而身高增长较快时,可适当增加药物剂量每次80 $\mu\text{g}/\text{kg}$,当患儿连续3个月身高增长欠佳,骨龄能较好控制,可适当延长用药时间至5周,并将剂量调整至每次50 $\mu\text{g}/\text{kg}$,同时监测骨龄与生长速度;其次,在治疗过程中强调辅以一定强度的有氧运动(尤其在停药后强调患儿坚持运动),坚持每天跳绳达中等运动强度,可刺激垂体促生长激素的分泌^[8];同时,由于运动诱导局部IGF-1的分泌,进一步促进骨骺板生长;此外,适当补充复合维生素、钙片等辅助治疗。综上,在治疗过程中,力求达到身高增长大于骨龄增长,从而实现身高的追赶。

骨龄作为临床指标用于判断骨增值耗竭的程度和剩余的生长潜能,随着骨龄的生长,个体身高完成其成年身高的一定百分比,理论上,CPP女孩在骨龄 ≥ 12 岁时,生长潜能明显受损,延长疗程也难以使终身高得到改善,治疗过程中,一般情况下骨龄12~12.5岁视为考虑治疗停止的界限。但是本观察中有7例女童治疗前骨龄达12岁,经治疗后她们的终身高也接近靶身高,故对骨龄12~12.5岁患儿仍可以考虑治疗。

关于GnRHa是否会导致CPP女童肥胖的问题仍在探讨中^[9~12],本研究显示,患者BMI虽呈增长趋势,但大部分均在正常范围^[13],通过分析发现治疗前与停药时BMI是无明显差异的,相关分析显示患者随访终身高时BMI与治疗前BMI关系密切;有1例治疗前BMI为超重,治疗后出现肥胖及胰岛素抵抗,未发现多囊卵巢综合征,因此,认为GnRHa治疗无明显导致肥胖的倾向,少数患儿出现的肥胖与其初始BMI有关。治疗后患者的子宫卵巢B超显示子宫卵巢的发育得到抑制,停药后随访初潮情况与正常女童相似,月经周期正常,目前未发现对女童的性发育有不良影响。此外,有个别患儿治疗中出现有短暂的烦躁,潮热不适,考虑可能与雌激素水平减低有关。此外,治疗期间3例患儿在运动时发生长骨骨折,其中一例共发生两次不同部位的长骨骨折,且X线提示有骨皮质变薄,通过询问发现这3例患儿在治疗过程中都未能坚持补钙治疗,但因

未能检测骨密度情况,故是否由于骨密度降低引起骨折尚不确定。这提示在今后的临床工作中,应完善骨密度的检查,用于指导运动、补钙等辅助治疗。

综上,GnRHa治疗CPP能有效地改善终身高,终身高与初始身高、预测身高等密切相关,停药后患儿生长发育与正常儿童相似,目前随访中未观察到明显不良反应^[13]。

[参 考 文 献]

- [1] Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG. Sexual precocity: sex incidence and aetiology[J]. Arch Dis Child, 1994, 70(2):116-118.
- [2] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中枢性(真性)性早熟诊治指南[J]. 中华儿科杂志, 2007, 6(6):462-467.
- [3] Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(2):619-622.
- [4] 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, 5(5):277-280.
- [5] Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB Jr. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(10):4711-4716.
- [6] Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(1):190-195.
- [7] 倪继红,王伟,翟淑萍,杜晓飞,王德芬. 促性腺激素释放激素类似物治疗特发性中枢性性早熟促身高增长疗效观察[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 8(4):365-366.
- [8] Viru A. Plasma hormones and physical exercise[J]. Int J Sports Med, 1992, 13(3):201-209.
- [9] Martín Díaz MJ, Soriano Guillén L, Muñoz Calvo MT, Pozo Román J, Argente Oliver J. Triptorelin therapy in girls with central precocious puberty increases body mass index[J]. An Pediatr (Barc), 2006, 11, 65(5):428-433.
- [10] Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF Jr, Crigler JF Jr, Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(12):4480-4488.
- [11] Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, 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] Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey[J]. BMJ, 2000, 320(7244):1240-1243.
- [13] 陈少科,郭先鸣. 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[J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(6):506-508.

(本文编辑:吉耕中)