

论著 · 临床研究

促性腺激素释放激素类似物对特发性中枢性
性早熟女童体重指数影响的长期观察

袁金娜¹ 梁黎¹ 蔡锡顶² 李珍² 白敏² 顾承萍²

(1. 浙江大学医学院附属儿童医院, 浙江 杭州 310003; 2. 舟山市妇幼保健院, 浙江 舟山 316000)

[摘要] 目的 动态研究促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗对特发性中枢性性早熟(ICPP)女童体重指数(BMI)的影响。方法 对2003年1月至2006年1月确诊为ICPP的134例女童进行随访研究,其中57例给予GnRHa治疗(疗程 1.69 ± 0.43 年),测量治疗前、治疗结束时及近成年身高时的身高、体重、骨龄及BMI等,并与未治疗组(77例)比较。结果 (1)GnRHa治疗组在治疗结束时的预测终身高标准差分值(SDS)较治疗前明显升高($P < 0.01$),与靶身高SDS接近($P > 0.05$),且近成年身高SDS明显高于靶身高SDS($P < 0.01$)。(2)GnRHa治疗组治疗结束时BMI SDS略有升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$);近成年身高时的BMI SDS比治疗前和未治疗组明显降低($P < 0.01$),但治疗前、治疗结束时及近成年身高时BMI平均值都在 ± 1 SD内,处于正常范围。结论 GnRHa对改善ICPP女童终身高有显著疗效;GnRHa治疗后的BMI改变处于正常范围。

[中国当代儿科杂志,2011,13(11):896-899]

[关键词] 促性腺激素释放激素类似物;特发性中枢性性早熟;体重指数;女童

[中图分类号] R725.8 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2011)11-0896-04

Impact of gonadotropin-releasing hormone analogs on body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty: a long-term follow-up study

YUAN Jin-Na, LIANG Li, CAI Xi-Ding, LI Zhen, BAI Min, GU Cheng-Ping. Children's Hospital Affiliated to Medical College of Zhejiang University, Hangzhou 310003, China (Liang L, Email: zdliangli@163.com)

Abstract: Objective To study the impact of gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa) on body mass index (BMI) in girls with idiopathic central precocious puberty (ICPP). **Methods** One hundred and thirty-four girls with ICPP were enrolled. Fifty-seven out of the 134 girls were treated with GnRHa for 1.69 ± 0.43 years. The height, weight, bone age and BMI were measured before treatment, at the end of the treatment and after reaching near adult height and compared with those in the untreated 77 girls. **Results** The adult predicted height standard deviation score (SDS) at the end of treatment was significantly higher than that before treatment ($P < 0.01$) and was similar to the target height SDS in the GnRHa treatment group ($P > 0.05$). With GnRHa treatment, the near-adult height SDS was higher than the target height SDS ($P < 0.01$). At the end of treatment, the BMI SDS slightly increased compared with pretreatment level ($P > 0.05$). A significant reduction in the BMI was observed when reaching the near-adult height in the GnRHa treatment group compared to the level of pretreatment and the untreated group ($P < 0.01$). However, the BMI in the GnRHa treatment group before treatment, at the end of the treatment and after reaching near adult height remained in the normal range (± 1 SD). **Conclusions** GnRHa may improve the final height in girls with ICPP. The alterations of BMI after GnRHa therapy fluctuate in a normal range. [Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (11):896-899]

Key words: Gonadotropin-releasing hormone analogs; Idiopathic central precocious puberty; Body mass index; Girl

目前,特发性中枢性性早熟(idiopathic central precocious puberty, ICPP)多采用促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone analogs, GnRHa)治疗,以改善成年终身高(adult height),防止月经早初潮^[1]。GnRHa 是否会引起体重和体重指数(body mass index, BMI)的增加也引起了医生和家长的关注。国外就 GnRHa 治疗对 BMI 影响的研究尚无定论^[2-3]。国内研究主要关注身高,缺乏对患儿 BMI 的长期动态变化观察。为此,本研究对一组近成年身高(near-adult height)的 ICPP 女童进行了

[收稿日期]2011-06-01;[修回日期]2011-07-10
[作者简介]袁金娜,女,硕士,住院医师。
[通信作者]梁黎,教授。

GnRHa 治疗的平行对照随访研究,动态观察预测终身高(predicted adult height)和 BMI 的变化,探讨 GnRHa 治疗对身高、BMI 的影响,以期为指导治疗提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 纳入标准 同时满足以下条件者被纳入:(1)2003 年 1 月至 2006 年 1 月期间在浙江大学医学院附属儿童医院诊断为 ICPP 的女童^[4]。(2)按指南的治疗方案^[4]单用 GnRHa 治疗且疗程≥1 年者纳入治疗组;未治疗组为性成熟进程缓慢(骨龄进展不超越年龄进展),对成年期身高影响不大者或骨龄虽提前,但身高生长速度快,使身高年龄大于骨龄,预测终身高不受损。(3)2010 年 6 月至 2011 年 3 月回访期间已接近成年身高:身高增长速率<1 cm/年。

本研究已得到患儿/家长知情同意和医院伦理委员会批准。

1.1.2 排除标准 有以下任何一项者即予排除:(1)未正规使用 GnRHa 者;(2)存在其他内分泌或其他系统慢性疾病者;(3)合并使用生长激素者。

1.1.3 研究对象基本情况 入选对象共 134 例,其中治疗组 57 例,发病年龄 7.03 ± 0.94 岁,初治年龄 7.92 ± 0.93 岁,疗程 1.69 ± 0.43 年,随访时间 5.79 ± 1.06 年;未治疗组 77 例,发病年龄 7.26 ± 0.91 岁,随访时间 5.48 ± 1.04 年。治疗前两组间资料比较,除治疗组的骨龄预测终身高、预测终身高 SDS 值和骨龄身高 SDS 值低于未治疗组外,其余各项两组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

1.2 观察指标

靶身高计算公式:(父身高 + 母身高 - 13)/2 cm。BMI 计算公式:体重(kg)/身高²(m²)。身高以同性别、同年龄(或同骨龄)标准差分值(SDS)表示,其参考值以及超重和肥胖的临界值参考标准为 2005 年 9 省市儿童体格发育调查结果^[5];BMI 以同性别、同年龄 SDS 表示,参考标准为 2002 年上海 0 ~ 17 岁儿童的体重、身高及 BMI 调查结果^[6]。按 Greulich-Pyle 图谱评判骨龄,Bayley-Pinncau 法预测终身高。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。各参数先行 Kolmogorov-Smirnor 正态性检验,呈正态分布者用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较采用 t 检验或配对 t 检验,变量相关性分析采用 Pearson 线性相关分析、析因分析;非正态分布者采用独立样本

的秩和检验,各数值用中位数表示;率的比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 ICPP 女童各个阶段的情况 ($\bar{x} \pm s$)

	未治疗组 ($n = 77$)	治疗组 ($n = 57$)	t 值	P 值
治疗前				
CA(岁)	8.16 ± 0.76	7.92 ± 0.93	-1.710	0.09
BA(岁)	9.78 ± 1.24	10.12 ± 1.08	1.645	0.102
Height(cm)	132.49 ± 6.35	130.63 ± 6.45	-1.654	0.101
Height SDS-BA	-1.07 ± 1.02	-1.66 ± 0.87	-3.459	0.001
Height SDS-CA	0.54 ± 0.96	0.47 ± 0.90	-0.428	0.669
PAH-BA(cm)	158.38 ± 7.46	155.64 ± 6.40	-2.213	0.029
PAH SDS	-0.41 ± 1.38	-0.92 ± 1.19	-2.213	0.029
BMI(kg/m ²)	16.44 ± 1.79	16.30 ± 1.46	-0.489	0.625
BMI SDS-CA	0.39 ± 0.82	0.35 ± 0.79	-0.293	0.770
治疗结束时				
CA(岁)	-	9.61 ± 0.89	-	-
BA(岁)	-	11.04 ± 0.95	-	-
Height(cm)	-	141.63 ± 7.87	-	-
Height SDS-BA	-	-0.96 ± 0.99	-	-
Height SDS-CA	-	0.40 ± 1.20	-	-
PAH-BA(cm)	-	159.41 ± 6.76	-	-
PAH SDS	-	-0.22 ± 1.25 ^a	-	-
BMI(kg/m ²)	-	17.42 ± 1.75	-	-
BMI SDS-CA	-	0.49 ± 0.72	-	-
近成年身高时				
CA(岁)	13.65 ± 1.17	13.72 ± 1.23	0.349	0.728
BMI(kg/m ²)	19.74 ± 2.47	18.70 ± 1.63	-2.705	0.008
BMI SDS-CA	0.29 ± 0.94	-0.12 ± 0.58 ^c	-2.822	0.006
NAH(cm)	159.14 ± 4.31	159.86 ± 3.98	0.981	0.328
NAH SDS-CA	0.31 ± 0.82 ^a	0.41 ± 0.67 ^{a,b}	0.751	0.454
TH(cm)	158.29 ± 3.81	158.66 ± 3.11	0.604	0.547
TH SDS-CA	-0.43 ± 0.71	-0.36 ± 0.58 ^a	0.604	0.547

注:CA:实际年龄;BA:骨龄;Height:身高;Height SDS-BA:骨龄高标准差分值;Height SDS-CA:年龄身高标准差分值;PAH-BA:骨龄预测终身高;PAH SDS:预测终身高标准差分值;BMI:体重指数;BMI SDS-CA:年龄 BMI 标准差分值;NAH:近成年身高;NAH SDS-CA:年龄近成年身高标准差分值;TH:靶身高;TH SDS-CA:年龄靶身高标准差分值。

a:与治疗前 PAH SDS 比较, $P < 0.01$; b:与 TH SDS-CA 比较, $P < 0.01$; c:与治疗前及治疗结束时 BMI SDS-CA 比较, $P < 0.01$

2 结果

2.1 GnRHa 治疗对 ICPP 女童终身高的影响

GnRHa 治疗结束时预测终身高 SDS 较治疗前显著增加($P < 0.01$),且与年龄靶身高 SDS 接

近($P>0.05$);近成年身高 SDS 高于年龄靶身高 SDS($P<0.01$)。同时,治疗组与未治疗组之间,治疗前预测终身高 SDS 差异有统计学意义($P<0.01$),而近成年身高 SDS 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 GnRHa 治疗对 ICPP 女童 BMI 的影响

治疗组治疗结束时年龄 BMI SDS 为 0.49 ± 0.72 ,较治疗前 0.35 ± 0.79 略有升高,但差异无统计学意义($P>0.05$);近成年身高时年龄 BMI SDS 为 -0.12 ± 0.58 ,较治疗前显著降低($P<0.01$),但治疗前、治疗结束时及近成年身高时 3 个阶段 BMI 平均值都在同年龄女童均数 ± 1 SD 内^[6]。未治疗组近成年身高时年龄 BMI SDS 比治疗前略有降低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组与未治疗组相比,年龄 BMI SDS 在治疗前差异无统计学意义,但近成年身高时治疗组明显低于未治疗组($P<0.01$)。见表 1。

近成年身高时年龄 BMI SDS 与治疗前呈正相关(治疗组 $r=0.300$, $P=0.031$;未治疗组 $r=0.475$, $P<0.001$),见图 1、图 2;与疗程、治疗前骨龄等无显著相关($P>0.05$)。未治疗组就诊时超重和肥胖的比例分别为 17.3% 和 5.3%,近成年身高时分别为 13.5% 和 2.7%,前后比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组治疗前超重和肥胖比例分别为 16.4% 和 3.6%,治疗结束时、近成年身高时无肥胖女童,其超重比例分别为 20%、3.8%;近成年身高时超重比例较治疗前及治疗结束时明显降低($P<0.01$)。经析因分析,GnRHa 治疗的主效应有统计学意义($F=18.408$, $P<0.01$)。

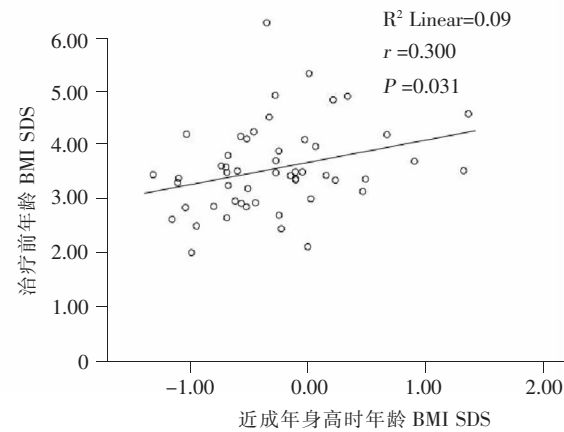


图 1 治疗组不同阶段 BMI 的相关性

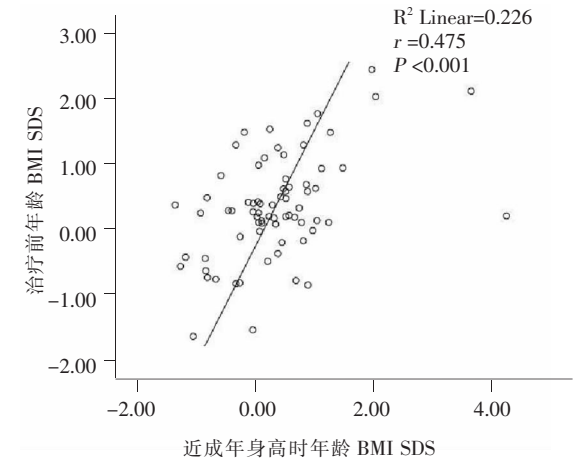


图 2 未治疗组不同阶段 BMI 的相关性

3 讨论

ICPP 女童因雌激素水平明显增加,加速了骨骼生长和骨骼融合,尤其是快速进展型可导致患儿终身高受损。本研究经过长期随访,发现在治疗后的预测终身高 SDS 高于治疗前和同年龄靶身高 SDS,近成年身高 SDS 也明显高于同年龄靶身高 SDS,提示经 GnRHa 治疗后的 ICPP 女童存在身高追赶,其损失的生长潜力恢复,从而达到理想终身高。这与既往研究结果一致^[7-8]。

BMI 是国际公认的衡量肥胖程度的指标之一,在一定程度上能反映全身脂肪的比例,比单纯的体重更具准确性。关于 GnRHa 治疗对患儿 BMI 的研究结论不一。有研究认为,GnRHa 治疗会明显增加患儿的 BMI^[3,9];而部分研究则相反,经 GnRHa 治疗后 BMI 呈降低趋势^[10-11];有些研究未提示 BMI 的变化^[7,12-13]。本研究中,治疗组各阶段 BMI 均值处于正常范围,位于 ± 1 SD 内,符合正常儿童发育趋势。

适度的体育锻炼是维持正常体重的重要因素。治疗组 ICPP 女童在复诊过程中,被嘱以每日跳绳 1000 个以上或其他纵向运动半小时。本研究治疗组与未治疗组在发病时同年龄 BMI SDS 均较大,超重和肥胖比例较高,提示 ICPP 女童体重偏高也是发病因素之一^[14]。治疗后长期随访发现治疗组治疗结束时、近成年身高时、无肥胖儿童,其超重比例显著降低,经分析,GnRHa 治疗为最主要因素。此外,近成年身高时年龄 BMI SDS 与治疗前 BMI SDS 呈正相关,尤其是未治疗组,其超重和肥胖的比例在随访的数年中无明显改变,提示治疗前 BMI 可一定程度上预测今后肥胖的可能性,需引起重视,可建议肥

胖患儿进行适度的体重控制,以防止肥胖相关并发症的发生。

综上,GnRHa 治疗对恢复快速进展型 ICPP 女童生长潜力、改善终身高有显著疗效。GnRHa 治疗后 BMI 有明显波动,但长期随访 BMI 均处于正常范围内,符合正常儿童发育趋势。

[参 考 文 献]

[1] Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, ESPES LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children[J]. Pediatrics, 2009, 123(4): e752-e762.

[2] Chiocca E, Dati E, Baroncelli GI, Mora S, Parrini D, Erba P, et al. Body mass index and body composition in adolescents treated with gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin depot for central precocious puberty data at near final height[J]. Neuroendocrinology, 2009, 89(4): 441-447.

[3] Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MDC. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2004, 61(5): 626-634.

[4] 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, 45(6): 426-427.

[5] 李辉,季成叶,宗心南,张亚钦. 中国 0-18 岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线;中国 0-18 岁儿童、青少年体块指数的生长曲线[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(7): 487-498.

[6] 盛晓阳,薛敏波,沈理笑,洪昭毅. 上海 0-17 岁儿童骨骼强度与白人儿童的比较. 达能营养中心第五届学术会议论文集[C]. [2011-08-03]. http://www.danone-institute.org.cn/show.asp?ArtID=963&channel=publications&sub_channel=

discourse.

[7] Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R, et al. 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.

[8] 陈少科,范歆,唐晴. GnRHa 治疗中枢性性早熟女童对终身高的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(5): 374-376.

[9] Traggiai C, Perucchin PP, Zerbini K, Gastaldi R, De Biasio P, Lorini R. Outcome after depot gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: effects on body mass index and final height[J]. Eur J Endocrinol, 2005, 152(3): 463-464.

[10] Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race[J]. Pediatrics, 2001, 108(2): 347-353.

[11] Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls[J]. Pediatrics, 2002, 110(5): 903-910.

[12] Poomthavorn P, Suphasit R, Mahachoklertwattana P. Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment[J]. Gynecol Endocrinol, 2011, 27(8): 524-528.

[13] Bertelloni S, Mul D. Treatment of central precocious puberty by GnRH analogs: long-term outcome in men[J]. Asian J Androl, 2008, 10(4): 525-534.

[14] Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(9): 3483-3489.

(本文编辑:邓芳明)

· 消息 ·

新生儿颅脑超声诊断学习班通知

为提高对围产期脑损伤及其他中枢神经系统疾病的诊断水平,充分利用已有的医疗资源,推广颅脑超声检查诊断技术,北京大学第一医院儿科按计划于 2012 年 4 月上旬举办为期 5 天的新生儿颅脑超声学习班。本班属国家级教育项目,授课教师为本科及北京市著名专家教授。学习结束授予 10 学分。主要授课内容包括:中枢神经系统解剖;新生儿不同颅脑疾病超声诊断;新生儿颅脑疾病不同影像学检查方法比较与选择;超声见习。招收学员对象:儿科新生儿专业医师,超声专业医师及技师。学费:1200 元。欲参加者请索取正式通知。联系方式:北京大学第一医院儿科(邮编 100034)王红梅,周丛乐。电话:010-83573461 或 83573213。Email: bdy2002@163.com。

北京大学第一医院儿科