

## GnRHa 治疗中枢性性早熟儿童疗效及安全性评价

李婷<sup>1</sup> 王兰英<sup>2</sup>

(1.华北理工大学; 2.唐山市妇幼保健院)

摘要: 青春期开始的时间对儿童的生理、心理和长期健康都有相当大的影响。中枢性性早熟是儿科内分泌系统的常见病之一, 促性腺激素释放激素类似物作为国际上治疗中枢性性早熟的主要药物, 其通过抑制下丘脑-垂体-性腺轴的活动和性激素分泌, 进而减缓患儿骨龄进展、改善成年身高。本文结合了近些年促性腺激素释放激素类似物治疗中枢性性早熟患儿方面的研究, 就其疗效及近远期安全性进行综述, 以探讨并不断完善其效用及安全性相关证据。

关键词: 促性腺激素释放激素类似物; 中枢性性早熟; 疗效; 安全性

性发育是儿童青少年生理和心理方面由幼稚过渡到成熟的过程。随着饮食习惯及社会环境的改变, 儿童性早熟发病年龄提前、发病率升高已成为世界范围的普遍现象, 尤其在女孩中更明显<sup>[1]</sup>。依据 2023 年最新诊疗共识, 女孩 7.5 岁前、男孩 9 岁前出现第二性征发育即定义为性早熟<sup>[2]</sup>。按下丘脑-垂体-性腺轴 (hypothalamus-pituitary-gonad axis, HPGA) 是否提前启动, 性早熟分为中枢性性早熟 (central precocious puberty, CPP)、外周性性早熟、不完全性性早熟<sup>[2]</sup>。

儿童开始青春期的年龄影响着其生理、心理和长期健康。CPP 患儿性激素水平提前升高, 第二性征提前出现, 身高加速生长, 骨龄超前, 如不尽早干预将影响其成年身高, 过早出现的第二性征等也可能导致患儿心理和行为障碍<sup>[3]</sup>, 同时 HPGA 激活释放的各种激素驱动着身体的发育, 也可能影响大脑的成熟<sup>[4]</sup>。此外, CPP 可能会增加患儿成年后患糖尿病、恶性肿瘤, 如乳腺癌等疾病的风险<sup>[5]</sup>。

世界公认治疗 CPP 的药物, 临床首选促性腺激素释放激素类似物 (gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)。大量研究证实该治疗可以阻止青春期的发展, 延缓第二性特征发展, 降低线性生长和骨龄成熟率, 改善最终成年身高, 不同程度地逆转患儿心理问题<sup>[6]</sup>。从短期来看, 这些干预措施是安全的, 但缺乏长期数据。综上所述, 目前对于 GnRHa 治疗过程中监测指标的解释、疗效等研究尚待进一步明确, 本综述旨在强调 GnRHa 治疗 CPP 儿童的效用和安全性的讨论。

### 1. 正常青春期启动过程

青春代表从童年到成年的身体、激素和心理转变, 这是一个涉及多方面因素的复杂过程。HPGA 由微青春期进入“儿童期静止”, 激素水平随之下降至较低水平<sup>[7]</sup>。青春期早期, 促性腺激素脉冲式分泌于睡眠期间出现倍增, 同时性激素生成增加, 清晨水平达峰, 促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 释放脉冲频率呈现夜间低、白天高的特点, 直至建立稳定模式。女性每天促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 和促性腺激素的分泌随着月经周期呈动态变化, 男性则每天保持恒定<sup>[8]</sup>。在促性腺激素的作用下, 卵巢产生的雌激素作用于乳房并促进其发育, 同时也促进女性体脂含量及分布的改变。男性睾丸容量增加至 3mL 以上伴随睾丸雄激素分泌的增加, 随后逐渐出现男性化特征。上述指标通常按照 Tanner 临床分期进行划分。性激素对线性生长和 GH-IGF-1 轴存在显著影响, GH、IGF-1 与性激素一同参与青春期加速性生长<sup>[9]</sup>。

### 2. CPP 药物治疗及其不良反应

GnRHa 的药效为天然 GnRH 的 15~200 倍, 其作用机制主要为竞争性结合垂体促性腺细胞表面 GnRH 受体, 致使该受体对内源性的 GnRH 失敏, 从而减少促性腺激素的释放, 抑制性腺发育<sup>[10]</sup>。各小组通过研究不同制剂和剂量及大基数患儿群体, 收集了 GnRHa 治疗安全性的短期数据, 证实了 GnRHa 治疗安全且耐受性良好<sup>[11]</sup>。副作用包括阴道出血、皮疹、无菌脓肿、过敏反应、头痛、潮红、胃肠道症状及单侧股骨头骨骺滑脱<sup>[12]</sup>。这些副作用一般是一过性的, 可自愈或经对症治疗后消失。综上所述, GnRHa 近远期副作用较少、影响较小, 该治疗是国际公认的、对 CPP 患儿安全有效的方法, 现广泛地应用于 CPP 患儿的临床治疗, 患儿及家属依从性较高。

### 3. 该治疗对相关指标的影响

### 3.1 生长速率

GnRHa 治疗对患儿的最终成年身高显著有益, 但在接受治疗期间, 生长速度下降, 甚至比青春期前儿童的生长速度慢, 严重时年身高增长速率小于 4 厘米<sup>[13]</sup>。其机制目前主要有以下说法: ①垂体生长激素 (growth hormone, GH) 的释放依赖于雌激素, 该治疗抑制 HPGA, 而后性激素减少、GH 作用减弱; ②GH 受体或生长激素-胰岛素样生长因子-1 (GH-IGF-1) 轴被抑制; ③因雌激素过早升高导致生长板早衰; ④GnRHa 药量选取过大<sup>[14]</sup>。但生长速度也会随着年龄的增长而下降, 因而 GnRHa 治疗还取决于诊断时的身高、骨龄的进展和诊断时的青春期阶段。因此, 对于年龄较大的孩子来说, 身高获益要小得多。综上所述, 在治疗过程中密切监测患儿的生长速率是必要的, 如出现生长速率过度抑制, 需考虑重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 的联合使用<sup>[15]</sup>。

### 3.2 骨龄

GnRHa 可有效抑制骨龄快速进展, 防止骨骺过早闭合。但骨龄变化较缓慢, 常间隔 6 个月复测, 因而不能灵敏地反映治疗效果, 且需专业内分泌医师测评, 对骨龄的界定的标准有所不同, 可能存在一定的误差<sup>[16]</sup>。

### 3.3 骨密度 (bone mineral density, BMD)

GnRHa 可降低患儿性激素水平, 而雌激素的生理作用包括强化钙盐沉积, 促进骨骼生长, 因而治疗期间性激素减少, 破骨细胞数量显著增加, 成骨细胞难以充分发挥作用, 钙盐沉积减少, BMD 降低, 骨的形成被抑制, 部分患儿出现骨质疏松, 但停药后其性激素水平恢复正常, BMD 可上升至正常水平<sup>[17]</sup>。

### 3.4 体重指数 (body mass index, BMI)

近年来研究表明儿童 BMI 增加与性发育提前存在明显的关联<sup>[18]</sup>。目前该治疗对 CPP 患儿 BMI 的影响尚无定论, 多数认为在治疗期间 BMI 和脂肪质量没有统计学上的显著变化, 一项研究称 GnRHa 治疗一年内 BMI 无变化, 且不受受试者 BMI 影响<sup>[19]</sup>。近几年学者发现, GnRHa 治疗对正常 BMI 女性患儿 BMI 无影响, 而对于合并超重或肥胖的患儿, 其年龄别 BMI 标准差分值逐渐呈递增趋势, 但停止治疗后 6 个月, 该指标渐恢复至治疗前水平, 提示治疗对 BMI 的影响较轻且不持久, 考虑为治疗期间该药物引起的短暂现象<sup>[20]</sup>。

### 3.5 LH 基础水平及峰值:

LH 基础水平被认为更具有诊断 CPP 的价值, 其与激发后 LH 水平显著相关, 也被视为监测 HPGA 抑制程度的重要指标之一<sup>[21]</sup>。有学者认为在预测 GnRH 激发试验 LH 峰值方面, 基础 LH 水平明显优于卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、雌二醇和抑制素 B, 但因敏感性和特异性的差别, 不同研究得出的基础 LH 水平阈值有差别<sup>[22]</sup>。GnRH 激发试验是诊断 CPP 的金标准。将 LH 峰值用于 HPGA 抑制程度的评估往往优于 FSH 峰值, 当 LH/FSH 峰值较大时, 评估结果的特异性及敏感性也越高<sup>[23]</sup>。

### 3.6 生殖功能:

部分学者评估了 GnRHa 治疗对生殖结果的影响。另有报道称性激素水平与卵巢和子宫的体积有一定相关性, 通过监测子宫、卵巢体积同样可了解 HPGA 受抑制程度, 动态体现治疗效果, 进而指导 GnRHa 治疗<sup>[24]</sup>。有学者发现, 与健康女性相比, 46 名 CPP 女性在停止 GnRHa 治疗后平均随访 12 年, PCOS 的发病率没有增加<sup>[25]</sup>。相比之下, Franceschi 等人使用超声检查发现了约 30% 接受过

GnRHa 治疗的 CPP 女性的多囊卵巢 (PCO) 特征<sup>[26]</sup>。而在一些正常人群中, 超声检查显示 PCO 的发生率高达 30%, 但由于该研究未接受 GnRHa 治疗的性早熟患者的对照组, 因而结论尚存争议。总体而言, GnRHa 治疗安全性较高, 目前仅观察到对生殖系统的可逆影响。

### 3.7 心理行为

性早熟可对患儿的心理行为造成一定影响。与正常女童相比, 性早熟女童具有更高的焦虑水平和消极的体象认知, 更容易出现如胃痛、头痛、关节痛、背痛等功能性症状或抑郁症状<sup>[27]</sup>。但有部分学者认为, 性早熟女童的心理功能并无异常<sup>[28]</sup>。多数研究称性早熟儿童的行为问题检出率高于正常儿童, 具体表现为违纪、社交退缩、体诉、多动、分裂样强迫性、攻击性等<sup>[29]</sup>。基于以上结论, Teilmann 发现女性患儿血清脱氢表雄酮水平与 Tanner 分期相同的健康女童接近, 但高于同龄健康女童, 经过治疗能降低其水平, 不同程度地逆转 CPP 女童的心理行为问题<sup>[30]</sup>。

### 4. 小结

基于上述文献归纳, GnRHa 是当今国际公认的安全、有效的治疗 CPP 的标准药物, 能有效降低性激素的水平, 改善患儿终身高, 延缓生殖系统发育, 达到与正常年龄相符的生长发育阶段, 改善患儿心理行为问题, 帮助其健康成长, 且不良反应较少, 安全性较高。

### 参考文献:

[1] Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(3): 265–274.

[2] Expert consensus on the diagnosis and treatment of central precocious puberty(2022)[J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2023, 61(1): 16–22.

[3] Mercader-Yus E, Neipp-López M, Gómez-Méndez G, et al. Anxiety, self-esteem and body image in girls with precocious puberty[J]. *Revista Colombiana de Psiquiatría (English ed.)*, 2018, 47(4): 229–236.

[4] Vijayakumar N, Op de Macks Z, Shirtcliff EA, et al. Puberty and the human brain: Insights into adolescent development[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 92: 417–436.

[5] 金楚瑶, 李楠, 李智文, 等. 月经初潮年龄提前的危险因素及其健康影响的研究进展[J]. *中国生育健康杂志*, 2018, 29(04): 386–388.

[6] Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium[J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 91(6): 357–372.

[7] Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, et al. Up-To-Date Review About Minipuberty and Overview on Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis Activation in Fetal and Neonatal Life[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 410.

[8] Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM, et al. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system[J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 22(3): 358–381.

[9] Maurus N. Growth hormone and sex steroids. Interactions in puberty[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001, 30(3): 529–544.

[10] 张英华, 颜美玲, 许宁峰. GnRHa 对特发性性早熟女童治疗前后血清性激素及 IGF-1 水平的影响[J]. *现代诊断与治疗*, 2019, 30(16): 2831–2832.

[11] Vatopoulou A, Roos E, Daniilidis A, et al. Long-term effects of treatment of central precocious puberty with gonadotropin-releasing hormone analogs every three months[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(12): 1124–1126.

[12] Lee JW, Kim HJ, Choe YM, et al. Significant adverse reactions to long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of central precocious puberty and early onset puberty[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2014, 19(3): 135–140.

[13] Fu J, Zhang J, Chen R, et al. Long-Term outcomes of treatments for central precocious puberty or early and fast puberty in chinese girls[J].

*J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(3): dgz027.

[14] 刘田原, 汪治华. 特发性中枢性性早熟患儿 GnRHa 治疗过程中生长速率过低机制及治疗的探讨[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(28): 48–49.

[15] Shim YS, Lim KI, Lee HS, et al. Long-term outcomes after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty[J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e243212.

[16] 李雅婷. 女童性早熟采用骨龄指数诊断的临床价值研究[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(39): 152.

[17] 陶娜, 张红红, 凌昱, 等. 中枢性性早熟女童 GnRHa 治疗后骨代谢指标变化的临床研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2019, 27(07): 717–719.

[18] Wagner IV, Sabin MA, Pfäffle RW, et al. Effects of obesity on human sexual development[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(4): 246–254.

[19] Park J, Kim JH. Change in body mass index and insulin resistance after 1-year treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists in girls with central precocious puberty[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 22(1): 27–35.

[20] Sinthuprasith P, Dejkhamron P, Wejaphikul K, et al. Near final adult height, and body mass index in overweight/obese and normal-weight children with idiopathic central precocious puberty and treated with gonadotropin-releasing hormone analogs[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, 32(12): 1369–1375.

[21] 梁雁, 罗小平. 促性腺激素释放激素类似物治疗中枢性性早熟远期效果的系统综述[J]. *中国循证儿科杂志*, 2017, 12(05): 392–396.

[22] Lemaire P, Duhil de Bénazé G, Mul D, et al. A mathematical model for predicting the adult height of girls with idiopathic central precocious puberty: A European validation[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e205318.

[23] Çiçek D, Savas-Erdeve S, Cetinkaya S, et al. Clinical follow-up data and the rate of development of precocious and rapidly progressive puberty in patients with premature thelarche[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2018, 31(3): 305–312.

[24] 林雅璇, 黄海莹, 白耿研. 彩色多普勒超声动态监测在女童性早熟药物治疗效果评价中的应用[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(05): 941–944.

[25] Heger S, Müller M, Ranke M, et al. Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2006, 254–255: 217–220.

[26] Franceschi R, Gaudino R, Marcolongo A, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women who had idiopathic central precocious puberty[J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(4): 1185–1191.

[27] Michaud PA, Suris JC, Deppen A. Gender-related psychological and behavioural correlates of pubertal timing in a national sample of Swiss adolescents[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2006, 254–255: 172–178.

[28] Schoelwer MJ, Donahue KL, Didrick P, et al. One-Year Follow-Up of girls with precocious puberty and their mothers: Do psychological assessments change over time or with treatment?[J]. *Horm Res Paediatr*, 2017, 88(5): 347–353.

[29] 乔晓红, 俞建, 谢晓恬. 青春期发育提前女童行为问题的病例对照研究[J]. *中国心理卫生杂志*, 2008, (04): 249–252.

[30] Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, et al. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(2): e391–e399.

作者: 姓名: 李婷, 性别: 女, 民族: 汉族, 出生年月: 1998年07月, 籍贯: 内蒙古自治区巴彦淖尔市, 学历: 硕士在读, 专业: 儿科学,

通讯作者: 姓名: 王兰英, 性别: 女, 民族: 汉族, 出生年月: 1973年07月, 籍贯: 河北省唐山, 学历: 本科, 专业: 儿科学,