

曲普瑞林对特发性中枢性性早熟女童胰岛素敏感性影响

吴安乐¹ 金培培² 姜毅¹ 李温慈¹ 张宇¹

(温州市人民医院 1. 儿科; 2. 中医科 浙江温州 325000)

摘要 **目的:**观察促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)曲普瑞林对特发性中枢性性早熟(ICPP)女童胰岛素敏感性的影响。**方法:**选取44例ICPP女童给予曲普瑞林治疗12个月。观察治疗前和治疗3个月、治疗6个月、治疗12个月时患儿的身高、体重、体重指数(BMI)、骨龄、空腹血糖、空腹胰岛素和血脂水平变化,采用稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评估胰岛素敏感性。**结果:**治疗3个月时ICPP女童身高、体重、BMI及骨龄相比治疗前无明显变化($P>0.05$);治疗6个月和治疗12个月时ICPP女童身高、体重、BMI较治疗前和治疗3个月时显著增加($P<0.05$),而骨龄无明显变化($P>0.05$);治疗12个月时ICPP女童的身高、体重、BMI、骨龄均较治疗6个月时明显增加($P<0.05$)。治疗3个月时ICPP女童空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR与治疗前无明显变化($P>0.05$);治疗6个月和治疗12个月时ICPP女童空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR均显著高于治疗前和治疗3个月($P<0.05$),而治疗6个月和治疗12个月比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。患儿的血脂水平在整个观察期均无明显变化($P>0.05$)。ICPP女童HOMA-IR增加与BMI增加无明显相关性。**结论:**曲普瑞林治疗可降低ICPP女童的胰岛素敏感性。

关键词 特发性中枢性性早熟;曲普瑞林;胰岛素敏感性;稳态模型胰岛素抵抗指数

中图分类号:R977.1⁺2 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2019)11-0732-04

Effect of Triptorelin on Insulin Sensitivity in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty

Wu Anle¹, Jin Peipei², Jiang Yi¹, Li Wenci¹, Zhang Yu¹

1. Department of Paediatrics, 2. Traditional Chinese Medicine Department, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

ABSTRACT Objective:To observe the effect of gonadotropin-releasing hormone analog (GnRHa) triptorelin on insulin sensitivity in girls with idiopathic central precocious puberty (ICPP). **Methods:**Forty-four ICPP girls were enrolled in the study and given triptorelin for 12 months. The height, weight, BMI, bone age, fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS) and blood lipid were determined before and the end of third month, 6th month and 12th month. Insulin

sensitivity was estimated by homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). **Results:** The height, weight, BMI and bone age of ICPP girls did not change significantly at 3rd months after treatment ($P>0.05$); the height, weight and BMI of ICPP girls increased significantly at 6th month and 12th month after treatment, than those before treatment and 3rd month after treatment ($P<0.05$), but there was no significant change in bone age ($P>0.05$); at 12th month after treatment, the height, weight, BMI and bone age of ICPP girls increased significantly than 6th month after treatment ($P>0.05$). The FBG, FINS and HOMA-IR of ICPP girls did not change significantly at 3rd month after treatment ($P>0.05$), while those indicators at 6th month and 12th month after treatment were higher than those before treatment and 3rd month after treatment ($P<0.05$), but there was no significant difference between 6th month after treatment and 12th month after treatment ($P>0.05$). The blood lipid level had no significant change during the whole observation period ($P>0.05$). There was no significant correlation between the increase of HOMA-IR and BMI in ICPP girls. **Conclusion:** Triptorelin may lead to decrease of insulin sensitivity in ICPP girls.

KEY WORDS Idiopathic central precocious puberty; Triptorelin; Insulin sensitivity; Homeostasis model assessment of insulin resistance

性早熟是指男童9岁前、女童8岁前出现第二性征发育,按发病机理和临床表现分为中枢性性早熟(CPP)和外周性性早熟, CPP根据病因又分为中枢器质性CPP和特发性CPP(ICPP),近年来随着生活水平的提高、饮食习惯和环境的改变,ICPP的发病率有所增加,对患儿的身心健康及家庭负担造成很大的影响,促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)是国内外治疗ICPP的标准药物,其改善成年身高、减缓骨龄的进展、防止月经初潮过早等作用已经得到许多临床研究的肯定^[1-3],但是随着临床的深入观察和随访,GnRHa可能带来的不良反应尤其是药物对体重、糖脂代谢的影响越发引起临床关注^[4,5],但是尚未得到一致的结论。胰岛素抵抗是许多疾病如糖尿病、冠心病、脂肪肝的危险因素,本研究观察GnRHa曲普瑞林对ICPP女童胰岛素敏感性的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2013年1月~2018年6月我院确诊为ICPP的女童44例,年龄6~8岁,平均年龄(6.86 ± 0.47)岁。ICPP的诊断参照中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢专业组制定的性早熟诊疗指南^[6]。排除标准:①按治疗指征或未正规使用GnRHa者;②中枢神经系统器质性病变、其他内分泌或其他系统慢性疾病;③假性性早熟和其他遗传内分泌疾病所致性早熟;④近期服用激素类药物或其他可能会影响研究结果的药物者。本研究方案经我院伦理委员会批准,所有患儿家长均知情同意。

1.2 治疗方法

44例确诊为ICPP的女性患儿均给予曲普瑞林

注射剂(法国博福-益普生制药有限公司,批号:20080576)治疗,初治剂量为 $100\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,其后每4周肌肉注射1次,每次 $60\sim 80\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,疗程12个月^[5]。

1.3 观察指标

每个月由专业人员检测患儿的身高、体重,计算体重指数(BMI),观察第二性征;每3个月随访子宫、卵巢B超及骨龄。分别于治疗前、治疗后3个月、治疗后6个月、治疗后12个月检测空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、血脂。采用Greulich-Pyle图谱评判骨龄,用全自动生化分析仪测定FBG、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),用化学发光法测定FINS。以稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评估胰岛素敏感性。 $\text{HOMA-IR} = (\text{FBG}\times\text{FINS})/22.5$ 。

1.4 统计学分析

采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析,结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用重复测量数据方差分析法对治疗前、治疗后3个月、治疗后6个月、治疗后12个月的结果进行总体比较,两两比较采用Bonferroni法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后女童BMI及骨龄的改变

治疗3个月时,ICPP女童身高、体重、BMI及骨龄与治疗前无明显变化($P>0.05$);治疗6个月和治疗12个月时,ICPP女童身高、体重、BMI较治疗前和治疗3个月时增加,差异有统计学意义($P<0.05$),而骨龄无明显变化($P>0.05$);治疗12个月时,ICPP女童身高、体重、BMI、骨龄较治疗6个月

增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 治疗前后女童胰岛素敏感性及血脂的改变

治疗 3 个月时,ICPP 女童的 FBG、FINS、HOMA-IR 与治疗前无明显变化($P > 0.05$);治疗 6 个月和治疗 12 个月时,ICPP 女童的 FBG、FINS、HOMA-IR 高

于治疗前和治疗 3 个月,差异有统计学意义($P < 0.05$),而治疗 6 个月和治疗 12 个月比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。患儿的 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 在整个观察期均无明显变化($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 曲普瑞林治疗前后女童体重指数及骨龄的改变($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
身高 (cm)	122.79±6.98	123.67±7.34	126.96±7.12 ^{a,b}	130.28±6.75 ^{a,b,c}
体重 (kg)	24.69±2.78	25.78±3.45	28.58±3.27 ^{a,b}	32.05±2.96 ^{a,b,c}
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	16.43±1.69	16.96±2.57	17.92±2.59 ^{a,b}	18.90±1.97 ^{a,b,c}
骨龄 (岁)	8.78±1.16	8.89±1.12	8.92±1.09	9.96±1.32 ^{a,b,c}

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$;与治疗 3 个月相比,^b $P < 0.05$;与治疗 6 个月相比,^c $P < 0.05$ 。

表 2 曲普瑞林治疗前后女童胰岛素敏感性及血脂的改变($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
FBG ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	4.67±0.89	4.77±0.78	5.09±0.46 ^{a,b}	5.12±0.67 ^{a,b}
FINS ($\text{uIU} \cdot \text{ml}^{-1}$)	6.86±1.24	6.89±1.56	8.16±2.01 ^{a,b}	8.22±1.45 ^{a,b}
HOMA-IR	1.39±0.32	1.41±0.41	1.79±0.29 ^{a,b}	1.84±0.25 ^{a,b}
TC ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.92±0.45	3.91±0.67	3.89±0.57	4.01±0.75
TG ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.88±0.45	0.89±0.51	0.82±0.48	0.91±0.58
HDL-C ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.49±0.57	1.48±0.61	1.51±0.59	1.42±0.49
LDL-C ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.82±0.68	1.79±0.53	1.83±0.49	1.86±0.78

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$;与治疗 3 个月相比,^b $P < 0.05$;与治疗 6 个月相比,^c $P < 0.05$ 。

2.3 HOMA-IR 的增加与 BMI 增加的相关性分析

治疗 6 个月时,ICPP 女童 HOMA-IR 增加与 BMI 增加无明显相关性($r = 0.091, P = 0.345$);治疗 12 个月时,ICPP 女童 HOMA-IR 增加与 BMI 增加也无明显相关性($r = 0.0834, P = 0.212$)。

2.4 药品不良反应发生情况

整个治疗过程中,对患儿的血常规、尿常规、肝肾功能和甲状腺功能定期监测随访,未观察到用药后不良反应,仅 1 例患儿出现注射部位轻度片状红疹,不伴有瘙痒,无其他不适,未给予特殊治疗,后自行消退。

3 讨论

性早熟是一种儿童发育异常性疾病,可明显影响儿童的正常生长发育和社会心理健康,临床最多见的是未能发现器质性病变的性早熟,即 ICPP。目前临床上治疗 ICPP 常见的药物有 GnRHa、重组人生长激素、激素类药物,GnRHa 是天然促性腺释放激素(GnRH)十肽的化学合成类似物,其作用机制:GnRHa 竞争性与 GnRH 受体结合,导致促黄体素(LH)、卵泡刺激素(FSH)分泌减少,从而使性激素分泌减少,甚至降至青春期前水平,使骨龄增长延缓,改善成年终身高,防止月经初潮过早。GnRHa 是国内外目前治疗 ICPP 的首选药物^[7]。

随着 GnRHa 治疗方案的逐步完善、成熟,许多专家越来越关注药物带来的其他影响,比如血脂的

改变^[8],BMI 在一定程度上能反映全身脂肪的比例,故许多国内外学者致力于研究 GnRHa 对 BMI 的影响,但是得出的结论不一致。Corripio 等^[9]对西班牙 ICPP 女童经 GnRHa 治疗后进行随访研究发现,女童的 BMI 增加(0.43 ± 1.17) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$,而 Karamizadeh 等^[10]研究表明 ICPP 女童在 GnRHa 治疗前后 BMI 没有发现明显变化。本研究发现,ICPP 女童经 GnRHa 治疗 6 个月和治疗 12 个月后 BMI 较治疗前和治疗 3 个月时增加,其中 GnRHa 治疗 12 个月时 BMI 增加最为明显,有学者对此现象做出解释为,GnRHa 治疗引起雌激素水平大幅度降低,导致体脂聚集^[11];推测 BMI 的增加也可能与患儿正常生长发育有关,因本研究未设立对照组,无法明确 ICPP 儿童 BMI 的增加是药物作用引起的还是正常生长发育过程,为本研究的不足之处,在今后的研究中将进一步关注 GnRHa 对 BMI 的确切影响。

早期学者发现前列腺癌患者经 GnRHa 治疗后,其胰岛素敏感性降低^[12],近年来,GnRHa 对 ICPP 儿童胰岛素敏感性的影响是研究的热点,但仍然存在争议。Chiavaroli 等^[13]研究发现,ICPP 女童经 GnRHa 治疗后 HOMA-IR 和多囊卵巢综合征的发生率均增加,这与 Velletri 等^[14]研究结果一致;Sørensen 等^[15]研究发现,GnRHa 治疗增加 CPP 女童空腹胰岛素水平,降低患儿胰岛素敏感性,加重糖代谢紊乱;Park 等^[16]研究发现,正常体重的 CPP 女童经 GnRHa 治疗 1 年后,其 BMI 增加,HOMA-IR 无

明显变化,而超重的 CPP 女童经 GnRHa 治疗 1 年后,其 BMI 无明显变化,HOMA-IR 有增加的趋势,但差异无统计学意义,而评价胰岛素敏感性的另一指标定量胰岛素敏感性检测指数(QUICKI)明显降低;而 Karamizadeh 等^[9]研究发现,ICPP 女童在 GnRHa 治疗前后空腹血糖未发现明显变化,体格检查也未发现胰岛素抵抗表现如黑棘皮症。本研究发现,曲普瑞林治疗 6 个月和治疗 12 个月时 ICPP 女童 FBG、FINS、HOMA-IR 高于治疗前和治疗 3 个月,而治疗 6 个月和治疗 12 个月之间无明显差别。样本量、随访时间、人种等不同造成上述研究结果不一致,具体原因有待进一步研究。BMI 增加是胰岛素抵抗的一个危险因素,本研究发现,曲普瑞林治疗 6 个月和 12 个月 ICPP 女童 HOMA-IR 增加与 BMI 增加无明显相关性,说明曲普瑞林对 ICPP 女童胰岛素敏感性的影响不依赖 BMI。雌激素可通过雌激素受体对糖代谢产生正性的活性调控,但体内雌激素水平下降时可导致糖代谢紊乱如胰岛素抵抗,故 ICPP 女童经曲普瑞林治疗后 HOMA-IR 的增加可能与其体内雌激素水平降低有关,也可能与其体内脂肪因子如瘦素等胰岛素敏感因子改变有关,复杂的内分泌系统及其激素水平的变化可能参与其中,具体机制有待进一步研究。

本研究还发现,曲普瑞林治疗过程中,ICPP 患儿的 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 均未发生变化,与张龙江^[5]和 Velletri^[14]的研究结果一致,但是与 Karamizadeh 等^[10]的研究结果不一致,其发现 GnRHa 治疗后 ICPP 患儿 TG 和 LDL-C 水平增加,具体原因有待进一步研究。

综上所述,曲普瑞林治疗降低 ICPP 女童的胰岛素敏感性,ICPP 女童的胰岛素敏感降低与 BMI 的增加无明显相关性,因此在治疗过程中应该常规监测患儿的血糖、胰岛素,早期发现胰岛素抵抗者并进行早期干预,有可能阻止其进展为糖尿病等代谢性疾病。

参 考 文 献

- Liu J, Tang J. Effects of pomegranate extract in supplementing gonadotropin-releasing hormone therapy on idiopathic central precocious puberty in Chinese girls: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial [J]. *Food Funct*, 2017, 8 (2):695-700
- Głab E, Wikiera B, Bieniasz J, et al. The influence of GnRH analog therapy on growth in central precocious puberty [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2016, 25(1):27-32
- 褚珺琼,王丹阳. 醋酸曲普瑞林联合心理干预治疗特发性中枢性性早熟患儿的疗效观察[J]. *中国药师*, 2018, 21(6):1058-1060
- Ramos CO, Latronico AC, Cukier P, et al. Long-term outcomes of patients with central precocious puberty due to hypothalamic hamartoma after GnRH analog treatment: anthropometric, metabolic and reproductive aspects [J]. *Neuroendocrinology*, 2018, 106(3):203-210
- 张龙江,洗雄辉,加子珍,等. 促性腺激素释放激素类似物对特发性中枢性性早熟女童糖脂代谢的影响[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28,(20):1552-1544
- 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中枢性(真性)性早熟诊疗指南 [J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(6):426-427
- 汪萌,鲍仕慧. 儿童特发性中枢性性早熟药物的治疗进展 [J]. *中国现代医生*, 2011, 49(19):23-24
- 章铭,沈文霞. 醋酸曲普瑞林与醋酸亮丙瑞林缓释微球治疗特发性中枢性早熟临床效果比较 [J]. *药物流行病学杂志*, 2017, 26(9):597-600
- Corripio R, Soriano-Guillén L, Herrero FJ, et al. Changes in body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty under gonadotropin-releasing hormone analogue therapy: the spanish registry [J]. *Horm Res Paediatr*, 2016, 86(3):154-160
- Karamizadeh Z, Tabebordbar M, Saki F, et al. The side effects of gonadotropin releasing hormone analog (diphenerline) in treatment of idiopathic central precocious puberty [J]. *Acta Med Iran*, 2013, 51(1):41-46
- van der Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, et al. Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(2):506-512
- Conteduca V, Di Lorenzo G, Tartarone A, et al. The cardiovascular risk of gonadotropin releasing hormone agonists in men with prostate cancer: an unresolved controversy [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 86(1):42-51
- Chiavaroli V, Liberati M, D'Antonio F, et al. GNRH analog therapy in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increased risk of polycystic ovary syndrome [J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 163(1):55-62
- Velletri MR, De Luca F, Cavallo L, et al. Metabolic outcomes, bone health, and risk of polycystic ovary syndrome in girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues [J]. *Horm Res Paediatr*, 2017, 87(3):162-169
- Sørensen K, Mouritsen A, Mogensen SS, et al. Insulin sensitivity and lipid profiles in girls with central precocious puberty before and during gonadal suppression [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(8):3736-3744
- 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