

论著 · 临床研究

GnRH 治疗对特发性低促性腺激素性性腺功能减退症患者内分泌功能的相关性分析

孙 敏¹, 伊国臻²

(1. 青海省中医院检验科, 青海西宁 810000; 2. 青海省海南州人民医院检验科, 青海海南 813099)

摘要:目的 考察促性腺激素释放激素(GnRH)治疗对特发性低促性腺激素性性腺功能减退症患者内分泌功能影响。方法 选取 2006 年 8 月至 2017 年 7 月间在青海中医院治疗的特发性低促性腺激素性性腺功能减退症患者 22 例, 考察患者接受 GnRH 治疗后促性腺激素、性激素和骨代谢指标变化。结果 治疗后患者的黄体生成素(LH)、睾酮(T)水平显著升高($P < 0.05$), 但卵泡刺激素(FSH)水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后碱性磷酸酶和骨钙素水平显著低于治疗前患者($P < 0.05$), 但仅有 2 例患者出现骨质疏松。结论 GnRH 治疗对特发性低促性腺激素性性腺功能减退症患者内分泌功能有良好调节作用, 安全可靠, 无明显不良反应。

关键词:特发性低促性腺激素性性腺功能减退症; 内分泌; 促性腺激素释放激素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.09.022 **中图法分类号:**S859.79+3;R816.6

文章编号:1673-4130(2019)09-1111-03 **文献标识码:**A

Correlation between GnRH therapy and endocrine function in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism

SUN Min¹, YI Guozhen²

(1. Department of Clinical Laboratory, Qinghai Traditional Chinese Medicine Hospital, Xining, Qinghai 810000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Hainan Prefecture People's Hospital, Hainan Prefecture, Qinghai 813099, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) treatment on endocrine function in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. **Methods** A total of 22 patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism who were admitted to Qinghai Traditional Chinese Medicine Hospital from August 2006 to July 2017 were enrolled in the study. The changes of gonadotropin, sex hormones and bone metabolism indicators after GnRH treatment were investigated. **Results** The levels of luteinizing hormone (LH) and testosterone (T) increased significantly after treatment ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the level of follicle stimulating hormone (FSH) ($P > 0.05$). Alkaline phosphatase and osteocalcin levels after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$) but only two patients developed osteoporosis. **Conclusion** GnRH treatment has a good regulation effect on endocrine function in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, and it is safe and reliable without obvious adverse reactions.

Key words: idiopathic hypogonadotropic hypogonadism; endocrine; gonadotropin-releasing hormone

特发性低促性腺激素性性腺功能减退症(IHH)是一种以女性为主的罕见病, 依据是否并发嗅觉障碍可以分为嗅觉正常特发性低促性腺激素性性腺功能减退症(nIHH)和嗅觉障碍的 kallmann 综合征^[1]。根据以往报道的数据, 由于月经和排卵周期的存在, 使得固定频率的促性腺激素释放激素(GnRH)在女性患者中的治疗存在一定难度^[2-3]。但 GnRH 治疗改善男性特发性低促性腺激素性性腺功能减退症临床症状已有一定报道^[4-5]。因此, 本研究拟探讨 GnRH

治疗对男性特发性低促性腺激素性性腺功能减退症患者的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究中 22 例特发性低促性腺激素性性腺功能减退症患者平均(15.7 ± 4.2)岁, 均满足以下条件: 男性, 收治时间 2006 年 8 月至 2017 年 7 月; 主诉第一性征发育不良, 睾酮 < 3.5 nmol/L 且黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)水平低于正常值或处于正常值范围, 其他垂体前叶功能正常, 脑 MRI

作者简介:孙敏, 女, 副主任检验师, 主要从事生化免疫、内分泌方面的研究。

本文引用格式:孙敏, 伊国臻. GnRH 治疗对特发性低促性腺激素性性腺功能减退症患者内分泌功能的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(9): 1111-1113.

监测结果正常。除特发性低促性腺激素性性腺功能减退症外无并发其他内分泌系统疾病。

1.2 检查指标 入院时第 1 d 和治疗后 6 个月及治疗后 1 年时取静脉血 3 mL,采用河南美凯生物提供的化学发光试剂盒监测患者血清 LH、睾酮(T)、FSH 水平,采用上海生工生物提供的酶联免疫吸附法试剂盒测定患者入院前后的骨碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素、碱性磷酸酶(ALP)水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。采用 GE 公司的 Achilles EXP II 骨强度超声仪测定患者骨密度水平。

1.3 治疗方法 采用输入泵脉冲皮下注射 GnRH (马鞍山丰原,国药准字 H 10960063),间隔 90 min 给予 1 个脉冲(10 μg),16 次脉冲/24 h,依据 LH、T、FSH 水平调整给药剂量(5~15 μg)持续治疗 1 年。

1.4 随访方法 治疗开始后每 3 个月随诊,复查性激素水平、采用睾丸体积测量器测定患者睾丸体积、并使用直尺测量阴茎静息长度和牵长长度。记录遗精和勃起情况。采用 GE 公司的 Achilles EXP II 骨强度超声仪测定患者骨密度水平。T≤-2.5 为骨质疏松。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件分析。对于正态分布资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。正态分布数据两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗前后性激素和促性腺激素水平变化 单因素方差分析结果显示,治疗前、治疗后 6 个月和治疗后 1 年 3 组间患者的 LH 和 T 水平差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。两两比较结果显示,与治疗前相比,患者的 LH 和 T 水平在治疗后 6 个月和治疗后 1 年时均显著升高,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。但 FSH 水平在 3 组间的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 治疗前后性激素和促性腺激素水平变化($\bar{x} \pm s$)			
项目	T (ng/mL)	LH (IU/L)	FSH (IU/L)
治疗前	0.54±0.45	0.71±0.56	2.29±0.59
治疗后 6 个月	2.33±0.65*	7.21±1.05*	2.41±0.62
治疗后 1 年	3.75±0.78*	6.65±1.18*	2.54±0.79

注:与治疗前相比,* $P < 0.05$

2.2 治疗前后外生殖器变化比较 单因素方差分析结果显示,治疗前、治疗后 6 个月和治疗后 1 年 3 组间患者的睾丸体积、阴茎静息长度和阴茎牵长差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。两两比较结果显示,与治疗前相比,患者的睾丸体积、阴茎静息长度和阴茎牵长在治疗后 6 个月和治疗后 1 年时均显著升高,且差异具有统计学意义($P < 0.05$);与治疗后 6 个月相比,患者的睾丸体积、阴茎静息长度和阴茎牵长在治

疗后 1 年时显著升高,且差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 治疗前后骨代谢指标变化比较 单因素方差分析结果显示,治疗前、治疗后 6 个月和治疗后 1 年 3 组间患者的 BALP 和骨钙素水平差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。两两比较结果显示,与治疗前相比,患者的 BALP 和骨钙素水平在治疗后 6 个月和治疗后 1 年时均显著降低,且差异具有统计学意义($P < 0.05$);与治疗后 6 个月相比,患者的 BALP 和骨钙素水平在治疗后 1 年时显著降低,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。但 ALP 水平及骨质疏松例数在 3 组间的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 2 治疗前后外生殖器变化比较($\bar{x} \pm s$)			
项目	睾丸体积(mL)	阴茎静息长度(cm)	阴茎牵长(cm)
治疗前	3.35±1.05	3.57±0.67	5.71±1.35
治疗后 6 个月	6.53±1.35*	4.98±0.85*	7.84±1.33*
治疗后 1 年	8.87±1.42*#	5.68±0.95*#	9.30±1.42*#

注:与治疗前相比,* $P < 0.05$;与治疗后 6 个月相比,# $P < 0.05$

表 3 治疗前后骨代谢指标变化比较				
项目	BALP ($\bar{x} \pm s$, U/L)	ALP ($\bar{x} \pm s$, U/L)	骨钙素 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	骨质疏松 (<i>n</i>)
治疗前	175.7±2.3	201.6±4.3	44.7±6.5	0
治疗后 6 个月	154.4±3.1*	199.7±3.8	34.1±5.2*	1
治疗后 1 年	142.0±2.9*#	201.9±3.1	26.2±5.7*#	2

注:与治疗前相比,* $P < 0.05$;与治疗后 6 个月相比,# $P < 0.05$

3 讨 论

IHH 是一种由于 GnRH 释放不足所引发的疾病,其主要临床症状为性腺发育不全,同时可伴有嗅觉缺失,主要发病人群为女性。IHH 的发生不仅会导致患者的发育不良,还会对患者的心理健康和社会关系建立尤其是与异性的社会关系建立带来巨大的伤害和负担。目前,对于 IHH 的治疗以促性腺激素给药治疗为主,但由于给药方式的繁琐和不便使得患者的治疗依从性和治疗效果受限^[6]。为改善这一问题,GnRH 泵的推出为患者提供了更优的治疗方法,不仅简化了给药方式,同时脉冲式的给药方式更符合正常生理状态的激素分泌方式,也更符合下丘脑-垂体-性腺轴的生理调节模式^[7]。

目前,对于 GnRH 治疗 IHH 的研究多见于国外,国内对这一治疗方案的在青少年中的报道不多,由于女性患者存在月经周期,因此使用 GnRH 治疗难度较大^[8]。朱通等^[9]利用 GnRH 泵治疗成年男性 IHH,取得良好效果,部分患者恢复生育功能。刘兆祥等^[10],利用 GnRH 泵治疗 5 例女性 IHH 患者,可以恢复患者月经周期,且未见明显不良反应。提示该治疗方法安全可靠。

本研究证实,治疗后患者的 LH、T 水平显著升高

($P < 0.05$), 但 FSH 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。提示 GnRH 泵可有效改善患者的激素分泌水平, 通过补充患者缺乏的 GnRH 调节性激素分泌。进一步比较患者治疗前后外生殖器变化可知, 治疗后患者平均睾丸体积、阴茎静息长度和阴茎牵长显著提高 ($P < 0.05$)。表明通过调整激素分泌水平在青春期时可快速促进外生殖器发育至正常水平。有报道称血清骨钙素水平与 IHH 的发生和发展存在相关性^[11-12]且 GnRH 治疗可能导致骨质疏松^[13-14]。本研究发现, 治疗后 ALP 和骨钙素水平显著低于治疗前患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但仅有 2 例患者出现骨质疏松。提示, 使用 GnRH 治疗青春期 IHH 患者安全可靠。不会严重影响患者的骨代谢水平。除骨质疏松外, 本研究未见其他 GnRH 治疗相关不良反应。

4 结 论

GnRH 治疗对特发性低促性腺激素性性腺功能减退症患者内分泌功能有良好调节作用且安全可靠, 无明显不良反应。

参考文献

[1] ZHANG R, LINPENG S, LI Z, et al. Deficiency in GnRH receptor trafficking due to a novel homozygous mutation causes idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in three prepubertal siblings[J]. *Gene*, 2018, 669(30): 42-46.

[2] WANG Y, GONG C, QIN M, et al. Clinical and genetic features of 64 young male paediatric patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(6): 757-766.

[3] TANG R, CHEN R, MA M, et al. Clinical characteristics of 138 Chinese female patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism[J]. *Endocr Connect*, 2017, 6(8): 800-810.

[4] 茅江峰, 王曦, 于冰青, 等. 成人发生的特发性低促性腺激素性性腺[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(20): 1597.

[5] RASHID O, RAM N, FAROOQ S, et al. Idiopathic hy-

pogonadotropic hypogonadism reversal after testosterone replacement in a 34-year-old male[J]. *BMJ Case Rep*, 2017(8): 671-677.

[6] BAYRAM F, ELBUKEN G, KORKMAZ C, et al. The effects of gonadotropin replacement therapy on metabolic parameters and body composition in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism[J]. *Horm Metab Res*, 2016, 48(2): 112-117.

[7] SANYAL D, CHATTERJEE S. Treatment preferences and outcome in male hypogonadotropic hypogonadism: an Indian perspective[J]. *Andrologia*, 2016, 48(5): 601-602.

[8] CONTE B, DEL M L. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in breast cancer patients[J]. *Minerva Ginecol*, 2017, 69(4): 350.

[9] 朱通, 李彦锋, 廖良功, 等. 促性腺激素释放激素泵治疗成年男性特发性低促性腺激素性性腺功能减退症的临床疗效与安全性观察[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2017, 37(4): 261-267.

[10] 刘兆祥, 茅江峰, 伍学焱, 等. GnRH 泵治疗女性特发性低促性腺激素性性腺功能减退症的有效性和安全性[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(42): 3432-3435.

[11] 孙超, 孙发, 邢俊平, 等. 血清骨钙素水平与低促性腺激素性性腺功能减退症相关性研究[J]. *贵阳医学院学报*, 2015(4): 342-345.

[12] 周志红, 刘丽, 赵小媛, 等. 中枢性性早熟女童 GnRH α 治疗前后骨代谢生化指标及骨密度变化的研究[J]. *国际医药卫生导报*, 2014, 20(18): 2790-2792.

[13] FINKELSTEIN J S, KLIBANSKI A, NEER R M, et al. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, 69(4): 776-783.

[14] MACUT D, MICIC D, ZORIC S, et al. Decrease of serum leptin levels in adult male with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH) treated with pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH)[J]. *J Endocrinol Invest*, 2001, 24(2): 135-136.

(收稿日期: 2018-09-26 修回日期: 2018-12-28)

(上接第 1110 页)

住院患儿肺炎支原体, 肺炎衣原体及嗜肺军团菌分布特点分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(7): 607-613.

[17] 张娟, 田伟, 贾万良, 等. 哮喘患儿肺炎衣原体及肺炎支原体感染的临床特征分析[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(12): 1944-1948.

[18] 魏金凤, 邵启民, 赵仕勇, 等. 患儿支原体肺炎与衣原体肺炎的临床特征分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(7): 1625-1627.

[19] 刘丽君, 凌继祖, 赵福林. 急性呼吸道感染患儿肺炎支原体和肺炎衣原体病原学特征分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2017, 12(2): 174-177.

[20] 程永婷, 贾晓晖, 马良, 等. 肺炎衣原体 Taqman 探针实时

荧光定量 PCR 检测法[J]. *临床检验杂志*, 2016, 34(5): 343-346.

[21] 杨海燕, 毛静飞, 吴常裕, 等. 肺炎衣原体感染及炎症反应与冠心病的关系[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(23): 5352-5356.

[22] 魏田力, 李静宜, 吴赵永. 成人呼吸道感染患者肺炎衣原体感染分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(16): 1627-1629.

[23] 刘大宁, 张丽媛. 荧光定量聚合酶链反应技术在儿童肺炎支原体及肺炎衣原体感染中的应用[J]. *实用医技杂志*, 2017, 24(3): 288-289.

(收稿日期: 2018-09-26 修回日期: 2018-12-30)