

## 早初潮及 GnRHa 治疗女孩初潮后代谢和性腺轴的改变

陈秋莉, 张 军, 李燕虹, 郭 松, 马华梅, 杜敏联, 陈红珊, 古玉芬  
(中山大学附属第一医院儿科, 广东广州 510080)

**摘 要:**【目的】探讨早初潮女孩及应用过促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗的女孩代谢和性腺轴的改变。【方法】选取我院因早初潮就诊39例,曾应用GnRHa治疗并已呈现初潮女孩58例作为研究对象,并以正常初潮19例作为对照。测量身高、体重,B超测量子宫、卵巢大小,抽血查性激素及胰岛素、血糖、血脂、leptin、adiponectin等代谢指标。【结果】早初潮女孩年龄别和骨龄别体质指数标准差分值(BMISDS)均较正常初潮女孩显著增高( $P < 0.05$ ),发生胰岛素抵抗的比例(20.5%)亦较正常初潮女孩(0%)显著升高,而脂代谢和性腺轴各项指标均无差异。GnRHa治疗者初潮后BMISDS和胰岛素、HOMA-IR及发生胰岛素的比例(20.7%)均较正常初潮组显著升高( $P < 0.05$ );同时,DHEAS、雄烯二酮和睾酮均较早初潮组高,子宫体积较正常和早初潮组显著增大。【结论】早初潮及GnRHa治疗有可能对BMI和糖代谢产生负面影响,GnRHa治疗者还伴雄激素分泌功能相对稍亢进。因此,建议早初潮女孩应监测胰岛素、血糖等糖代谢指标,GnRHa治疗的患儿应从治疗开始一直监测糖代谢指标至初潮后,从而早期发现、早期治疗可能存在的高胰岛素血症。

**关键词:**早初潮;促性腺激素释放激素类似物;代谢;性腺轴

中图分类号:R725.8

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2017)03-0412-06

### Metabolism and Axis of Early Menarche Girls and Girls Treated with GnRHa

CHEN Qiu-li, ZHANG Jun, LI Yan-hong, GUO Song, MA Hua-mei, DU Min-lian, CHEN Hong-shan,  
GU Yu-fen

Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding to: DU Min-lian, Email: szzxsums@163.com

**Abstract:**【Objective】We assessed in a retrospective unicenter study the state of metabolism and gonadal axis of early menarche girls and girls who treated with Gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa).【Methods】Thirty-nine early menarche girls and 58 girls who had been treated with GnRHa were enrolled in our study and 19 normal menarche girls were enrolled as control group. Data were collected in height, weight, gonadal hormone, blood glucose, insulin, blood lipid, leptin, adiponectin and the size of uterus and ovary.【Results】Both BMI SDS for chronological age (CA) and for bone age (BA) of early menarche girls were significantly higher than normal menarche girls ( $P < 0.05$ ). The ratio of insulin resistance in early menarche girls (20.5%) was also significantly higher than normal girls (0%). No significant difference in lipid metabolism and gonadal axis between two groups. In girls treated with GnRHa, BMISDS, insulin, HOMA-IR and the ratio of insulin resistance (20.7%) were all significantly higher than normal group ( $P < 0.05$ ). Meanwhile, DHEAS, androstenedione and testosterone of GnRHa treated girls were significantly higher than early menarche girls, and DHEAS was higher than normal girls. The size of uterus in treated group was larger than the other two groups.【Conclusion】Early menarche and GnRHa treatment may take negative effect to BMI and glucose metabolism. Androgen was higher in GnRHa treated group. Therefore, suggestion was that BMI, insulin, blood glucose and androgen should be monitored in early menarche girls and girls treated with GnRHa.

**Key words:** Early menarche; GnRHa; metabolism; gonadal axis.

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(3):412-417]

收稿日期:2016-07-12

基金项目:广东省医学科研基金(A2015303)

作者简介:陈秋莉,博士,副主任医师,研究方向:儿童内分泌,E-mail:sumschenqli@163.com;杜敏联,通信作者,E-mail:szzxsums@163.com

青春发育是人类生长发育的里程碑之一,异常的青春发育(包括早初潮)是否会对后期的生育和各系统健康带来影响值得进一步探讨。早初潮指初潮年龄早于正常人群初潮年龄的第10百分位。群体性回顾性调查研究发现,早初潮可增加成年期肥胖<sup>[1]</sup>、2型糖尿病<sup>[1]</sup>、高血压<sup>[2]</sup>以及缺血性心脏病和中风<sup>[1-2]</sup>的发生风险。此外,早初潮还可以是月经稀发的风险因素<sup>[3]</sup>,性早熟与多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)的关系尚未明确<sup>[4]</sup>。促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin releasing hormone analog, GnRHa)是用于治疗中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)的标准药物<sup>[4]</sup>,近年也常用于快速进展型青春期(early and fast puberty, EFP),其远期的尤其是对代谢和性腺轴的影响尚未明确并仍然需持续关注<sup>[4]</sup>。本文拟探讨早初潮女孩在青春晚期(初潮后)的代谢和性腺轴的状态,同时,探讨早发育女孩应用GnRHa治疗后代谢和性腺轴的变化。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

1.1.1 正常初潮组 2010年至2013年为生长发育评估咨询而就诊我院生长发育专科门诊且初潮后2年内的女孩,初潮年龄在正常人群初潮年龄的第10~90百分位之间。无任何治疗。

1.1.2 早初潮组 2010年至2013年就我院生长发育专科门诊且初潮后2年内的女孩,初潮年龄早于正常人群初潮年龄的第10百分位。未行任何治疗。

1.1.3 GnRHa治疗组 1996年至2010年在本院确诊的CPP和EFP女性患儿;CPP按当时现行标准诊断并予GnRHa治疗<sup>[5-7]</sup>;EFP为第二性征在8~9岁出现,伴性发育成熟加速(从Tanner 2期发育至3期<1.3年且在10岁前达Tanner 3期<sup>[8]</sup>)以及骨龄(bone age, BA)成熟加速[BA-实际年龄(chronological age, CA)>1岁以上]。初诊时BA>CA 2岁或随访中 $\Delta BA/\Delta CA > 2$ 启动GnRHa治疗。患儿均使用GnRHa治疗至少1年,停药后追踪至初潮后0~2年。

### 1.2 研究方法

1.2.1 GnRHa治疗方案 治疗方案按现行的指南<sup>[5-7]</sup>。GnRHa首剂80~100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,最大量3.75 mg;2周后重复注射1次,其后每4周注射1次,剂量

60~80  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,最大量3.75 mg。

1.2.2 检查内容 ①由专科医生测量身高、体质量,并检查性征;②抽血查卵泡雌激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E2)、总睾酮(testosterone, T)、硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosteronesulfate, DHEAS)、雄烯二酮(androstenedione,  $\Delta 4\text{-A}$ )、17羟孕酮(17-hydroxyprogesterone, 17-OHP)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF-1)、胆固醇(Chol)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、瘦素(leptin)、脂联素(adiponectin)等;③行妇科B超检查了解子宫、卵巢和卵泡大小;④行左手正位X线检查评定骨龄。

1.2.3 评价方法 ①正常人群初潮年龄:根据2003-2005年中国九大城市女孩第二性征发育和初潮年龄调查结果<sup>[9]</sup>,正常人群初潮年龄的第10百分位为10.86岁,第90百分位为13.87岁。②体质指数(body mass index, BMI)=体质量(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>);③体质指数标准差分值(Standard deviation score of Body mass index, BMI SDS):6岁以上参考2005年中国学生体质与健康调研报告<sup>[10]</sup>;④胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)=[FBG (mmol/L)×FINS (mIU/L)]/22.5<sup>[11]</sup>;HOMA-IR $\geq 3.82$ <sup>[12]</sup>为胰岛素抵抗;⑤胰岛素敏感指数(homeostasis model assessment of insulin sensitive index, HOMA-ISI)=1000/[FBG (mmol/L)×FINS (mIU/L)];⑥骨龄(BA):采用Greulich-Pyle标准图谱<sup>[13]</sup>判断。⑦肥胖:超过同龄儿童BMI第95百分位<sup>[14]</sup>。

### 1.3 统计学方法

用SPSS 13.0软件包进行统计,数据用 $\bar{x} \pm s$ 来表示。统计分析:三组间比较用单因素方差分析,其中两组间的比较用单因素方差分析中的多重比较;两样本率比较用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

共纳入116例女孩,其中正常初潮组19例,早初潮组39例,GnRHa治疗组58例,三组初潮年龄分别为(11.7 $\pm$ 0.7)岁、(9.9 $\pm$ 0.7)岁和(12.4 $\pm$

1.2)岁,三组间初潮年龄均有统计学差异( $F = 51.254, P < 0.01$ )。初潮至检查的平均时间分别为( $7.9 \pm 8.6$ )月、( $4.1 \pm 7.4$ )月、( $6.8 \pm 6.5$ )月。三组初潮至检查的时间(妇科年龄)差异无统计学意义( $F = 2.901, P = 0.065$ ),三组间有可比性。但三组间的检查时的年龄则差异有统计学意义( $F = 39.251, P < 0.01$ )。GnRHa治疗组停止治疗至初潮的时间为( $12.3 \pm 4.3$ )月。

## 2.2 三组的代谢指标改变与正常初潮组比较

早初潮组的年龄别BMISDS(BMISDSca)和骨龄别BMISDS(BMISDSba)均较高,差异有统计学意义(表1,  $P = 0.003$ 及 $P = 0.013$ ),但其余各项代谢指标均无统计学差异。与正常初潮组比较,GnRHa治疗组的BMI( $P = 0.031$ )、BMISDSba( $P = 0.011$ )、HOMA-IR( $P = 0.042$ )均显著升高;但其余代谢指标,空腹血糖、胰岛素、胰岛素敏感指数、血脂、Leptin、Adiponectin等差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。然而,GnRHa治疗组与早初潮组比较,各项

表1 代谢指标

Table 1 Metabolism parameters

Group	N	Age(year)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	BMISDSca	BMISDSba	INS(μU/mL)	FBG(mmol/L)	HOMA-IR	HOMA-ISI
CG	19	11.7 ± 0.7	17.1 ± 2.1	-0.21 ± 1.78	-0.50 ± 0.73	11.4 ± 4.0	4.8 ± 0.5	2.4 ± 0.9	22.1 ± 10.9
EMG	39	9.9 ± 0.7 <sup>1)</sup>	18.2 ± 3.8	1.07 ± 1.12 <sup>1)</sup>	0.27 ± 0.78 <sup>1)</sup>	12.0 ± 5.1	4.9 ± 0.4	2.7 ± 1.4	19.9 ± 8.2
GTG	58	12.4 ± 1.2 <sup>3)</sup>	19.4 ± 3.5 <sup>2)</sup>	0.42 ± 1.49	0.30 ± 0.96 <sup>2)</sup>	14.3 ± 7.6	4.9 ± 0.4	3.1 ± 1.5 <sup>2)</sup>	18.8 ± 10.9
<i>F</i>		39.251	1.703	5.043	1.667	0.487	1.050	3.017	1.035
<i>P</i>		< 0.01	0.196	0.011	0.205	0.618	0.370	0.077	0.378
		Chol/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL/(mmol/L)	LDL/(mmol/L)	Leptin/(ng/mL)	Adiponectin/(g/mL)	IGF-1/(g/mL)	
CG		4.3 ± 1.1	0.9 ± 0.3	1.4 ± 0.3	2.8 ± 1.1	8.3 ± 6.1	(8.3 ± 2.5)×10 <sup>7</sup>	434.9 ± 113.5	
EMG		4.3 ± 0.9	1.0 ± 0.4	1.3 ± 0.4	2.6 ± 0.9	8.8 ± 5.5	(9.5 ± 6.9)×10 <sup>7</sup>	468.3 ± 136.6	
GTG		4.2 ± 0.6	1.1 ± 0.5	1.4 ± 0.2	2.5 ± 0.5	10.2 ± 6.2	(9.2 ± 2.3)×10 <sup>7</sup>	556.7 ± 141.2	
<i>F</i> 值		3.038	0.314	1.294	3.146	0.160	0.280	0.661	
<i>P</i> 值		0.073	0.734	0.297	0.069	0.701	0.613	0.437	

CG: control group; EMG: early menarche group; GTG: GnRHa treatment group; N: number; BMI: body mass index; BMISDSca: standard deviation score of body mass index for chronological age; BMISDSba: standard deviation score of body mass index for bone age; INS: insulin; FBG: fasting blood glucose; HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance; HOMA-ISI: homeostasis model assessment of insulin sensitive index; Chol: cholesterol; TG: triglyceride; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; IGF-1: insulin-like growth factor.1) CG vs EMG  $P < 0.05$ ; 2) CG vs GTG  $P < 0.05$ ; 3) EMG vs GTG  $P < 0.05$

指标之间差异均无统计学意义( $P < 0.05$ )。

GnRHa治疗组有12例(20.7%)发生胰岛素抵抗,早初潮组有8例(20.5%),正常组无一例,前2组与正常组比较差异均有统计学意义( $\chi^2 = 4.187, P = 0.041$ ;  $\chi^2 = 4.068, P = 0.044$ )。早初潮有11例(28.2%)肥胖,GnRHa治疗组有5例(8.6%)肥胖,正常组仅1例肥胖(5.3%),早初潮组肥胖比例较正常组及GnRHa治疗组高( $\chi^2 = 4.098, P = 0.040$ ;  $\chi^2 = 6.494, P = 0.023$ ),GnRHa治疗组肥胖比例与正常组差异无统计学意义。但早初潮组用骨龄校正BMISDS后,仅4例(10.3%)肥胖,肥胖比例与其他两组差异无统计学意义。

## 2.3 三组的性腺轴相关指标

早初潮组各项性腺轴相关指标与正常组差异均无统计学意义(表2)。与正常初潮组比较,GnRHa治疗组子宫体积( $P = 0.009$ )及右卵巢体积

( $P = 0.015$ )显著增大和DHEAS显著增高( $P < 0.001$ )。与早初潮组比较,GnRHa治疗组子宫体积( $P < 0.001$ )及右卵巢体积( $P = 0.001$ )显著增大,DHEAS( $P < 0.001$ )、 $\Delta 4-A$ ( $P = 0.005$ )均呈有统计学意义的增高。

## 3 讨论

群体性回顾性调查发现,早初潮可增加成年期肥胖<sup>[1]</sup>、2型糖尿病<sup>[1]</sup>、高血压<sup>[2]</sup>以及缺血性心脏病和中风<sup>[1-2]</sup>的等代谢综合征组发病变的发生风险。但该回顾性研究结果是基于成年后期对已发生疾病的患者,回忆其发生初潮的年龄所得。对此结果,姑且不论其回忆的初潮时间是否正确,而且初潮至成人后期的时间跨度较大,除初潮年龄外的影响因素较多。因此,该方法能提供一些疾病相关因素的线索,仍需要做前瞻性研究

表2 性腺轴相关指标  
Table 2 Parameters of gonadal axis

Group	Volume of uterus/ cm <sup>3</sup>	Left ovary/ cm <sup>3</sup>	Right ovary/ cm <sup>3</sup>	FSH/ (IU/L)	LH/ (IU/L)	LH/FSH	Estrogen/ (pg/mL)	Testoster-one/ (ng/mL)	DHEAS/ (μmol/L)	Δ4-A/ (nmol/L)	17-OHP/ (ng/mL)
CG	14.6 ± 5.9	3.8 ± 3.1	3.1 ± 1.4	4.9 ± 2.7	4.9 ± 2.4	1.2 ± 0.8	59.9 ± 31.7	0.7 ± 1.1	3.1 ± 2.0	5.9 ± 3.2	0.8 ± 0.3
EMG	14.1 ± 5.5	3.1 ± 1.8	3.2 ± 1.7	4.3 ± 1.5	3.8 ± 2.2	1.0 ± 0.7	51.2 ± 30.5	0.4 ± 0.4	2.7 ± 1.5	5.4 ± 3.1	1.0 ± 1.0
GTG	19.7 ± 7.4 <sup>2)3)</sup>	3.4 ± 2.1	4.6 ± 4.1 <sup>2)3)</sup>	4.4 ± 1.4	4.1 ± 2.4	1.0 ± 0.5	63.1 ± 53.0	0.6 ± 0.4	5.5 ± 2.2 <sup>2)3)</sup>	7.7 ± 3.8 <sup>3)</sup>	0.8 ± 0.6
<i>F</i>	11.705	1.614	3.024	0.119	1.887	0.169	0.385	1.747	5.971	0.368	0.623
<i>P</i>	< 0.01	0.216	0.063	0.888	0.166	0.846	0.683	0.187	0.007	0.697	0.545

CG: control group; EMG: early menarche group; GTG: GnRHa treatment group; FSH: follicle-stimulating hormone; LH: luteinizing hormone; DHEAS: dehydroepiandrosteronesulfate; Δ4-A: androstendione; 17-OHP: 17α-hydroxy progesterone. 1) CG vs EMG  $P < 0.05$ ; 2) CG vs GTG  $P < 0.05$ ; 3) EMG vs GTG  $P < 0.05$

进一步明确早初潮与代谢综合征的相关性。

早初潮女孩与同龄儿在生理上的主要区别在于雌激素的提前暴露,这一改变在青春早期即开始出现,至青春后期,雌激素已充分发挥其对各组织器官的作用,如促进皮下脂肪的积聚、促进骺端的生长和闭合、促进乳房的发育、促进子宫的发育等,各方面均已接近成人水平。故本文选取青春后期作为研究点是为了更能在发育关键的时间窗反映雌激素提前暴露对代谢的影响。

既往研究发现,低雌激素个体,如女性绝经后<sup>[15]</sup>和男性芳香化酶缺乏或雌激素受体(ERα)功能缺陷的病人<sup>[16]</sup>,都有胰岛素抵抗和冠心病的患病风险升高。男性ERα功能缺陷的病人用雌激素治疗并不改善葡萄糖代谢和胰岛素抵抗,但芳香化酶缺陷患者用雌激素治疗则能改善代谢异常<sup>[17]</sup>。另外,啮齿类动物实验也证实了雌激素的抗糖尿病作用。正常雌性小鼠对高血糖有抵抗作用,而编码芳香化酶基因剔除的小鼠则产生胰岛素抵抗<sup>[18]</sup>。可见,雌激素通过ERα对糖代谢发挥着正性效应。

Leptin在青春期是第一个升高的肽类因子,它由脂肪组织产生,是发育的容许因子,但不受性腺轴调控,独立地随着发育进程逐渐升高,ICPP女孩Leptin水平明显高于同龄健康女孩<sup>[19]</sup>;且Leptin水平在初潮后升高更为显著<sup>[20]</sup>,故早初潮女孩相对于同龄未初潮女孩存在相对高Leptin状态。与肥胖有关的高leptin血症常常与胰岛素抵抗相关。已有研究发现leptin和胰岛素受体后信号通路之间存在交联对话:Leptin使IRS-1磷酸化从而诱导胰岛素抵抗,而胰岛素又能使JAK-2去磷酸化从而会诱导leptin抵抗<sup>[21]</sup>。胰岛素和leptin的受体后信号的交互作用可能分别在肥胖相关的

胰岛素和leptin抵抗中发挥重要作用。可见,与雌激素对代谢的正效应不同,Leptin对代谢可能起着负效应。但是,雌激素和Leptin对代谢调控是否存在平衡性制约关系并不明确。

本研究发现早初潮女孩年龄别和骨龄别BMISDS及胰岛素抵抗的比例均较正常初潮组高,提示早初潮女孩在青春期已存在相对肥胖及胰岛素抵抗的倾向。其原因分析可能有两个:第一个原因是儿童肥胖与早发育相关。BMI增高可能是早发育的原因之一。2009年欧洲和美国儿科内分泌协会(ESPE-LWPES)关于GnRHa在儿童使用的国际共识<sup>[4]</sup>中认为在CPP诊断时体质量指数常高于正常均值。然而其参考文献中大多是用BMISDSca,只有2篇文献应用了BMISDSba,在治疗前分别为 $0.10 \pm 0.1$ 和 $0.66 \pm 1.05$ ,明显较其BMISDSca低(分别为 $1.1 \pm 0.1$ 和 $1.70 \pm 1.31$ )<sup>[22-23]</sup>。众所周知,儿童青少年的体质量指数有随年龄变化的规律,尤其是女孩在青春期体质量指数明显上升;CPP及EFP患儿提前进入青春期常会有骨龄提前,骨龄更能代表他们真实的生理年龄。因此,正如CPP的身高应该用骨龄来评价一样,BMISDS用骨龄来评价应更为合理。本组既往318大样本资料显示<sup>[24]</sup>,CPP及EFP患儿虽然BMISDSca( $0.39 \pm 0.84$ )显著高于正常人群,但BMISDSba( $-0.11 \pm 0.69$ )却相对低于正常人群,尤其是CPP患儿。因此,CPP及EFP患儿未治疗时的BMISDS较正常人为高尚存在争议。第二个原因可能是早初潮激素改变导致BMI增高。因为早初潮组性成熟经历了较短时间,内环境改变过速,胰岛素正-负平衡调节(E/leptin/其它参与因子)失衡,且以负性调节为主。然而,这种推测需要对早熟个体两种激素间的相互作用及其受体后通路间的交联对

话进行更深入的研究进一步证实。

此外,早初潮女孩在青春晚期的代谢状态,随着年龄的增长,将发生何种改变尚未明确,是 $E_2$ 和Leptin及其他因子对胰岛素代谢正-负调节得以平衡从而恢复正常,还是胰岛素信号传递“程序”已被整合,从而导致远期胰岛素抵抗甚至代谢综合征、糖尿病、冠心病等,仍需对这些个体进行持续的大样本追踪研究,才能得出有依据的结论。

本研究中,GnRHa治疗组的BMI、BMISDSba、HOMA-IR及胰岛素抵抗的比例均较正常初潮组显著升高;且与早初潮组相比,GnRHa治疗组胰岛素及HOMA-IR则呈进一步升高的趋势,提示GnRHa治疗有可能对胰岛素作用和糖代谢具负面影响。推测,GnRHa治疗后,性腺轴被暂时抑制,雌激素分泌减少至青春期前水平;然而,皮下脂肪的积聚和leptin不依赖于性腺轴的持续升高,却并不因此被抑制<sup>[25]</sup>。因此,在GnRHa治疗期间,雌激素对代谢正效应的撤退使leptin对代谢的负效应突显,可能成为增加胰岛素抵抗和糖代谢紊乱风险的基础。虽然在初潮后(已达同一发育阶段)三组间Leptin无显著差异,但和所有的发育事件都有关键的“时间窗”一样,高leptin对青春期代谢轴可能已经发生整合(reset)效应,该效应已至少持续至初潮后2年内,是否可能还会持续至成年期有研究的必要。

研究显示,青春期基础胰岛素和IGF-1均升高,成年期下降至青春前期水平,而空腹血糖水平则保持不变,提示青春期存在生理性胰岛素抵抗<sup>[26]</sup>,而这一抵抗可能与IGF-1升高有关。本研究中,GnRHa治疗组IGF-1较正常初潮组显著升高,这可能也是GnRHa治疗后发生胰岛素抵抗的原因之一。

早初潮组各项性腺轴的相关指标与正常初潮组无显著差异,同样也未发现PCOS的病例,提示至少在青春晚期,早初潮对性腺轴影响不显著。

GnRHa治疗只抑制性腺轴而肾上腺轴不受抑制,初潮后,GnRHa治疗组雄性激素DHEAS、 $\Delta 4-A$ 较早初潮组高,DHEAS较正常初潮组高。GnRHa治疗组DHEAS较另外两组显著增高,不排除可能是肾上腺功能因性腺轴抑制而代偿性亢进。因女性发育早期的雄激素来源于肾上腺,后期约1/3来源于卵巢,还需考虑卵巢雄激素分泌增多的可能。但本研究观察时间尚短,卵巢功能未完全发育成熟,故将来是否会发生PCOS及其发生率是否比正常人群和未治疗的早初潮人群增高,尚需

要进一步的追踪随访研究。

综上所述,在初潮后2年内,早初潮及GnRHa治疗有可能对BMI和糖代谢产生负面影响,GnRHa治疗者初潮后还可伴肾上腺雄激素分泌功能相对稍亢进。因此,建议早初潮女孩应监测胰岛素、血糖等糖代谢指标,GnRHa治疗的患儿应从治疗开始一直监测糖代谢指标至初潮后,同时建议注意饮食、加强运动、控制体质量,从而早期发现、早期治疗可能存在的高胰岛素血症。

然而,这只反映青春晚期的状态,这些改变将随着时间的推移而逐渐加重还是逐渐消失,需要进一步的追踪和探讨。

#### 参考文献

- [1] Lakshman R, Forouhi N, Luben R, et al. Association between age at menarche and risk of diabetes in adults: results from the EPIC-Norfolk cohort study [J]. *Diabetologia*, 2008, 51(5):781-786.
- [2] Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(12):4953-4960.
- [3] Glueck CJ, Morrison JA, Wang P, et al. Early and late menarche are associated with oligomenorrhea and predict metabolic syndrome 26 years later [J]. *Metabolism*, 2013, 62(11):1597-1606.
- [4] Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. On behalf of the members of the ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin releasing hormone analogs in children [J]. *Pediatrics*, 2009, 123(4):752-762.
- [5] 杜敏联,马华梅.对中枢性(真性)性早熟诊断和治疗的建议[J].*中华儿科杂志*,2003,41(4):272-273. Du ML, Ma HM. Suggestions to the diagnosis and treatment of central precocious puberty [J]. *Chin J Pediatr*, 2003,41(4):272-273.
- [6] 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):462-467. The Subspecialty Group of Endocrinology, Hereditary and Metabolic Diseases, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of central (true) precocious puberty [J]. *Chin J Pediatr*, 2007,45(6):462-467.
- [7] 中华人民共和国卫生部.性早熟诊疗指南(试行)[J].*中国儿童保健杂志*,2011,19(4):390-392.

- Chinese Ministry of Health. Guidelines for diagnosis and treatment of precocious puberty [J]. *Chin J Child Health Care*, 2011, 19(4): 390-392.
- [8] Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, et al. Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(5): 2090-2094.
- [9] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组青春发育调查研究协作组. 中国九大城市女孩第二性征发育和初潮年龄调查 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(8): 669-675.
- The Pubertal Study Group of the Society of Pediatric Endocrinology and Genetic Disease, Chinese Medical Association. Secondary sexual characteristics and menses in urban Chinese girls [J]. *Chin J Endocrinol Metab*. 2010, 26(8): 669-675.
- [10] 中国学生体质与健康研究组. 2005年中国学生体质与健康调研报告 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2007. Chinese Student Constitution And Health Research Group. Report on constitution and health research of Chinese student in 2005 [M]. Beijing: Higher Education Press, 2007.
- [11] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [J]. *Diabetologia*, 1985, 28(7): 412-419.
- [12] Kurtoqlu S, Haitpoqlu N, Mazicioqlu M, et al. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2010, 2(3): 100-106.
- [13] Greulich WW, Barnes KM. Radiographic atlas of skeletal development of hand and wrist [M]. 2nd ed. California: Stanford University Press, 1959.
- [14] 李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 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): 493-498.
- Li H, Ji CY, Zong XN, et al. Body mass index growth curves for Chinese children and adolescents aged 0 to 18 years [J]. *Chin J Pediatr*, 2009, 47(7): 493-498.
- [15] Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(6): 2404-2411.
- [16] Zirilli L, Rochira V, Diazzi C, et al. Human models of aromatase deficiency [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 109(3-5): 212-218.
- [17] Maffei L, Murata Y, Rochira V, et al. Dysmetabolic syndrome in a man with a novel mutation of the aromatase gene: Effects of testosterone, alendronate, and estradiol treatment [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(1): 61-70.
- [18] Jones ME, Thorburn AW, Britt KL, et al. Aromatase-deficient (ArKO) mice have a phenotype of increased adiposity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(23): 12735-12740.
- [19] 雷培芸, 王栋钢, 杨渝生. 特发性中枢性性早熟女孩血清瘦素水平及临床意义 [J]. *现代医药卫生*, 2004, 20(1): 7-8.
- Lei PY, Wang DG, Yang YS. Investigation of leptin level of serum in girls of idiopathic central precocious puberty [J]. *Modern Med Health*, 2004, 20(1): 7-8.
- [20] Ankarberg-Lindgren CI, Dahlgren J, Carlsson B, et al. Leptin levels show diurnal variation throughout puberty in healthy children, and follow a gender-specific pattern [J]. *Eur J Endocrinol*, 2001, 145(1): 43-51.
- [21] Mehebig-Mojaat N, Ribière C, Niang F, et al. Leptin and insulin induce mutual resistance for nitric oxide synthase III activation in adipocytes [J]. *J Cell Biochem*, 2009, 108(4): 982-988.
- [22] Palmert M, Mansfield MJ, Crowley WF, et al. 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.
- [23] Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, et al. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist [J]. *Arch Dis Child*, 1996, 75(4): 292-297.
- [24] 陈秋莉, 苏喆, 李燕虹, 等. GnRHa 治疗对中枢性性早熟和快速进展型早发育女孩体重指数的影响 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(8): 690-695.
- Chen QL, Su Z, Li YH, et al. Effect of gonadotropin releasing hormone analogue treatment on body mass index in central precocious puberty or early and fast puberty girls [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2015, 31(8): 690-695.
- [25] 马华梅, 杜敏联. 特发性中枢性性早熟女孩血清瘦素和胰岛素样生长因子 I 水平的测定及意义 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2001, 16(7): 417-419.
- Ma HM, Du ML. Serum levels of leptin and insulin-like growth factor I (IGF-I) in girls with idiopathic central precocious puberty (ICPP) [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2001, 16(7): 417-419.
- [26] Savage MO, Smith CP, Dunger DB, et al. Insulin and growth factors adaptation to normal puberty [J]. *Horm Res*, 1992, 37(Suppl 3): 70-73.

(编辑 王晓鹰)