

# 中枢性性早熟和快进展型早发育女孩 GnRHa 治疗前后体脂和代谢的改变

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

**摘要:**目的 观察中枢性性早熟(CPP)或快进展型早发育(EFP)女孩用促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗后体脂和血脂、血糖代谢的改变。方法 根据女孩 8 岁前是否出现第二性征发育,分别诊断 CPP 和 EFP,两者接受同样的检查和治疗。前瞻性追踪研究 41 例(CPP 25 例,EFP 16 例)接受 GnRHa 治疗的女童,比较其 GnRHa 治疗开始时、治疗 6 个月及 12 个月末的体块指数(BMI)、体脂物理参数、血脂、糖代谢及相关脂肪因子(瘦素、脂联素)的改变。结果 治疗开始时、6 个月、12 个月,BMI 分别为(16.7 ± 2.1)、(17.0 ± 1.9)、(17.9 ± 2.1)kg/m<sup>2</sup>,瘦素分别为(5.1 ± 3.6)、(6.4 ± 3.8)、(11.3 ± 6.7)ng/mL,脂联素分别为(84.3 ± 20.2)、(110.9 ± 34.4)、(95.6 ± 35.0)g/mL,3 个时间点间的总体差异(one-way ANOVA)有统计学意义(P<0.05)。GnRHa 治疗 6 个月末,BMI、瘦素及脂联素均较治疗开始时显著增加。GnRHa 治疗 12 个月末,最小皮下脂肪较治疗开始时显著增加,腹壁脂肪指数(AFI)较前显著下降;BMI、体块指数标准差分数(BMISDS)、瘦素、胰岛素[(10.7 ± 5.6) U/L vs(8.4 ± 4.1) U/L, (8.8 ± 3.5) U/L]均较治疗开始时和治疗 6 个月末显著增加。空腹血糖、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和血脂在 3 个时间点均无显著改变。结论 CPP 及 EFP 应用 GnRHa 治疗时,虽然性腺轴受抑,雌二醇下降,但青春期同时升高的瘦素却并不伴随回落,同时体脂增加,胰岛素升高,这可能与对代谢有正性影响的雌激素撤退和对代谢有负性影响的瘦素持续增高有关。

**【关键词】** 中枢性性早熟;快进展型早发育;促性腺激素释放激素类似物;体脂;代谢  
中图分类号:R725.8 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2016)05-0733-07

## Changes of Body Fat and Metabolic Parameters during GnRHa treatment in Central Precocious Puberty or Early and Fast Puberty Girls

CHEN Qiu-li, LI Li-juan, MA Hua-mei, DU Min-lian, ZHANG Jun, LI Yan-hong, CHEN Hong-shan, Guo Song  
(Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)  
Corresponding to: MA Hua-mei, Email: mahuamei196812@163.com

**Abstract:** **【Objective】** To observe the changes of body fat and metabolic parameters of central precocious puberty (CPP) or early and fast puberty (EFP) girls who were treated with Gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa). **【Methods】** According to whether the secondary sex characters begin to appear before or after 8 years, patients were divided into CPP and EFP group. Both groups accept the same examinations and treatments. Forty-one girls (25 CPP and 16 EFP), who were treated with GnRHa for one year, were enrolled in our perspective study. BMI, body fat parameters, serum lipid, fast blood glucose, insulin and adipokine (lepin, adiponectin) were obtained before treatment, after 6 months and 12 months of treatment. **【Results】** BMI were (16.7 ± 2.1) kg/m<sup>2</sup>, (17.0 ± 1.9)kg/m<sup>2</sup>, (17.9 ± 2.1)kg/m<sup>2</sup>; leptin were (5.1 ± 3.6)ng/mL, (6.4 ± 3.8)ng/mL, (11.3 ± 6.7)ng/mL; adiponectin were (84.3 ± 20.2)g/mL, (110.9 ± 34.4)g/mL, (95.6 ± 35.0)g/mL at beginning, 6 months and 12 months respectively. There were significant differences in the overall comparison of the three time points by one-way ANOVA. BMI, lepin and adiponectin were significantly elevated after 6 months of treatment compare to beginning. After 12 months of treatment, the minimal thickness of

收稿日期:2015-11-02

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;马华梅,通信作者,E-mail:mahuamei196812@163.com

the subcutaneous fat, BMI, BMISDS, leptin and insulin  $[(10.7 \pm 5.6)U/L$  vs  $(8.4 \pm 4.1)U/L$ ,  $(8.8 \pm 3.5)U/L]$  were significantly elevated compared to beginning and 6 months. Fast blood glucose, HOMA-IR, Chol, TG, HDL and LDL didn't change significantly after 6 or 12 months of treatment. 【Conclusion】During GnRHa treatment, gonadal axis were depressed and estrogen decrease. However, elevated leptin level will not decrease along with estrogen. At the same time, body fat were accumulated and insulin were elevated. It probably due to the withdrawal of estrogen, which had positive regulation effect to the metabolism, and the rising of leptin, which had negative effect to metabolism.

**Key words:** central precocious puberty; early and fast puberty; GnRHa; body fat; metabolism

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2016, 37(5): 733-739]

女性雌激素随青春发育进程而升高,且雌激素对脂和糖代谢有多种正性调控作用<sup>[1]</sup>。同样,脂联素是唯一一种对代谢有保护作用的脂肪因子。瘦素是脂肪细胞分泌的与代谢和生殖调控有关的重要脂肪因子,它作为内分泌代谢信号,在联系贮存的脂肪和生殖轴之间起重要的纽带作用。体脂积聚并呈女性型分布是女孩青春期中发生的特征性身体成分改变,足够的体脂贮存,是青春期启动和生殖的允许因子之一<sup>[2]</sup>。已有研究认为瘦素可能是青春发育启动的允许信号<sup>[2-3]</sup>。因此,瘦素与脂肪、代谢和青春发育启动等均有密切关系,是研究青春发育与代谢间关系的重要靶点。促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin releasing hormone analog, GnRHa)是当今治疗中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)和快速进展型早发育(early and fast puberty, EFP)的标准药物,其改善成年身高的作用已被较多报道肯定<sup>[4-5]</sup>,但其对体脂和代谢的影响研究较少,尚未有定论<sup>[4]</sup>。我们前期 318 例大样本远期纵向研究发现,在 GnRHa 受治期间有体块指数标准差分数(Body mass index standard deviation, BMI SDS)增加<sup>[6]</sup>。国外小样本研究发现 GnRHa 治疗后代谢状态恶化<sup>[7]</sup>,机制未明。GnRHa 治疗中的女童雌激素分泌受抑制,而瘦素是否同时受抑制,激素的改变是否会对已进入青春期中机体的代谢产生影响,值得进一步探讨。本文通过进一步检测体脂成分和各代谢指标,对 GnRHa 治疗对 CPP 和 EFP 女孩体脂和代谢的影响进行更深入的探讨。

## 1 材料与方 法

### 1.1 对 象

2010 年 1 月至 2012 年 12 月在本院确诊 CPP 和 EFP 并予 GnRHa 治疗的女性患儿 41 例,其中 CPP25 例,EFP16 例。CPP 纳入对象按现行的诊断

标准确诊<sup>[8-9]</sup>:①女孩 8 岁前出现第二性征,并按照正常发育程序进展;②GnRH 激发峰值 LH  $> 3.3 \sim 5.0 U/L$ ,同时 LH/FSH 比值  $> 0.6$ ;③单侧卵巢容积  $\geq 1 \sim 3 mL$ ,并可见多个直径  $\geq 4 mm$  的卵泡。EFP 纳入对象为第二性征在 8~9 岁出现,伴性发育成熟加速(乳房发育从 Tanner 2 期发育至 3 期  $< 1.3$  年且在 10 岁前达 Tanner 3 期<sup>[10]</sup>)以及骨龄(bone age, BA)成熟加速[骨龄-年龄(chronological age, CA)  $> 1$  岁]。CPP 及 EFP 患儿初诊时 BA-CA  $> 2$  岁且预测成年身高  $< 150cm$ ,或每 4~6 个月随访中  $\Delta BA/\Delta CA > 2$  时,启动 GnRHa 治疗并入组。所有患儿均单独使用 GnRHa 治疗至少 1 年。不满 1 年或联用其他药物治疗者不纳入本研究,且已排除其它内分泌疾病和小于胎龄儿等可能影响糖脂代谢的疾病。

### 1.2 方 法

1.2.1 GnRHa 治疗方案 治疗方案按现行的指南<sup>[8-9]</sup>。GnRHa 首剂  $80 \sim 100 \mu g/kg$ ,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  $60 \sim 80 \mu g/kg$ ,最大量  $3.75 mg$ 。

1.2.2 随 诊 GnRHa 治疗 1 年,治疗开始时、6 个月及 12 个月时分别行以下检查:①由专科医生测量身高、体质量,并检查性征;②早上 8:00 空腹抽血查:卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)(6 个月行激发试验),雌二醇(estrogen, E2),胰岛素(insulin, INS),血糖(fasting blood glucose, FBG),血脂(Chol, TG, LDL, HDL),脂肪因子(瘦素、脂联素);③由同一超声科医生行 B 超测量,采用麦迪逊 Accuvix XQ 型彩超诊断仪,用型号 CE0123 1PX7 频率 5~12 MHz 的探头,将探头垂直置于腹白线的脐上 1 cm,测量腹部皮下脂肪厚度(即从皮肤到腹直肌外缘的距离);探头垂直于上腹部皮肤,沿腹白线从剑突下到脐部纵向扫描(通常就位于剑突下),测量最小皮下脂肪(从皮肤脂肪屏障

到腹白线的最小距离)和最大腹膜前脂肪(从肝左叶表面到腹白线下缘的最大距离)<sup>[11]</sup>,每次测量进行3次,取平均值,并计算腹壁脂肪指数,了解腹部皮下脂肪厚度与内脏脂肪比例;④用人体成分分析仪(INBODY720)测量体脂肪、体脂百分数及腰臀脂肪比;⑤行妇科B超检查了解子宫、卵巢和卵泡大小;⑥行左手正位X线检查评定骨龄。

1.2.3 评价方法 ①BMI=体质量(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>);②BMI SDS:参考2005年中国学生体质与健康调研资料<sup>[12]</sup>;③胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)=[FBG(mmol/L)×FINS(mU/L)]/22.5;胰岛素敏感指数(homeostasis model assessment of insulin sensitive index, HOMA-ISI) = 100/[FBG(mmol/L)×FINS(mU/L)];④非高密度脂蛋白(non-HDL-c)=Chol+TG+LDL;⑤腹壁脂肪指数(abdominal wall fat index, AFI) = 最大腹膜前脂肪/最小皮下脂肪, AFI > 1提示脂肪积聚以内脏为主, AFI < 1提示脂肪积聚以皮下为主<sup>[11]</sup>;⑥BA:采用Greulich-Pyle标准图谱判断。

1.2.4 实验试剂盒 瘦素:Abnova ELISA试剂盒(产品编号:LEP:KA0025/Lot: E13-042);脂联素:RayBiotech ELISA试剂盒(产品编号:Cat#:ELH-脂联素-001)。

### 1.3 统计学处理

用SPSS 13.0软件包进行统计,应用Graphpad Prism 5.01作图。用 $\bar{x} \pm s$ 来表示计量资料中符合正态分布的均值及标准差。统计分析用配对 $t$ 检验、 $t$ 检验、单因素方差分析(one-way ANOVA)、Pearson相关分析和逐步回归分析,非正态分布用独立样本非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

41例CPP及EFP女孩,乳房开始发育年龄为(7.5 ± 1.1)岁,开始治疗年龄为(8.6 ± 1.0)岁。接受GnRHa治疗后性征减退,GnRHa激发试验(简化曲普瑞林注射后1h<sup>[4]</sup>)提示HPGA有效抑制,雌二醇显著降低,子宫、卵巢和卵泡较治疗前缩小,骨龄增长减缓(表1)。

### 2.2 GnRHa治疗开始、6个月末、12个月末的体脂测定(表2)

GnRHa治疗半年时,各项体脂指标均无显著变化。GnRHa治疗1年时,最小皮下脂肪显著高于治疗前( $t = -2.767, P = 0.022$ ),AFI则较前下降( $t = 2.865, P = 0.019$ )。

### 2.3 GnRHa治疗开始、6个月末、12个月末的代谢指标变化

三个时点的总体比较(表3,图1),BMI、瘦素

表1 治疗开始时、6个月末及12个月末时的一般参数

Table 1 Common parameters at begin, 6 months and 12 months of treatment

( $\bar{x} \pm s$ )

GnRHa treatment	Height/(cm)	Weight/(kg)	Bone age/(y)	Stimulated FSH/(U/L)	Stimulated LH/(U/L)	Stimulated LH/FSH	Estrogen/(pg/mL)
At start	133.9 ± 5.9	30.1 ± 4.9	10.7 ± 0.8	11.7 ± 4.9	16.5 ± 2.7	1.3 ± 0.9	25.9 ± 23.9
After 6 mon	137.4 ± 5.9 <sup>1)</sup>	32.2 ± 5.1	11.0 ± 0.8	1.8 ± 2.1 <sup>1)</sup>	0.9 ± 1.4 <sup>1)</sup>	0.5 ± 0.2 <sup>1)</sup>	7.6 ± 7.6 <sup>1)</sup>
After 12 mon	140.20 ± 5.9 <sup>2),3)</sup>	35.3 ± 5.6 <sup>2),3)</sup>	11.3 ± 0.83)	1.1 ± 0.5 <sup>3)</sup>	0.3 ± 0.2 <sup>3)</sup>	0.3 ± 0.23 <sup>3)</sup>	7.5 ± 5.7 <sup>3)</sup>
F value	10.642	9.535	5.254	104.206	25.812	29.318	18.842
P value	0.000	0.000	0.007	0.000	0.000	0.000	0.000

1)6 mon vs start  $P < 0.05$ ; 2)12 mon vs 6 mon  $P < 0.05$ ; 3)12 mon vs start  $P < 0.05$ 。

表2 治疗开始时、6个月末及12个月末时各体脂的参数

Table 2 Parameters of body fat at start, 6 months and 12 months of treatment

( $\bar{x} \pm s$ )

GnRHa treatment	Subcutaneous fat	Minimum sub-cutaneous fat	Maximum Preperitoneal fat	Abdominal fat index	Body fat	Percentage of body fat	Fat ratio of waist/hip
At start	10.3 ± 5.6	6.3 ± 2.5	5.7 ± 1.4	0.96 ± 0.21	7.0 ± 4.8	21.6 ± 10.9	0.86 ± 0.04
After 6 mon	11.0 ± 5.8	7.1 ± 2.7	6.1 ± 2.2	0.90 ± 0.27	8.2 ± 5.2	22.5 ± 9.7	0.88 ± 0.04
After 12 mon	13.0 ± 5.2	8.6 ± 2.5 <sup>1)</sup>	6.6 ± 1.4	0.80 ± 0.17 <sup>1)</sup>	11.5 ± 4.7	30.4 ± 10.5	0.87 ± 0.05
F value	0.785	2.519	0.917	1.051	1.339	1.249	0.277
P value	0.464	0.095	0.410	0.361	0.287	0.311	0.761

1) $P < 0.05$  vs other groups.

表 3 治疗开始时、6 个月末和 12 个月末的代谢参数

Table 3 Parameters of metabolism at start, 6 months and 12 months of treatment

( $\bar{x} \pm s$ )

GnRHa treatment	At start	After 6 mon	After 12 mon	F value	P value
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	16.7 ± 2.1	17.0 ± 1.9	17.9 ± 2.13)	3.333	0.0394)
BMI-SDS	0.27 ± 0.79	0.30 ± 0.75	0.52 ± 0.79 <sup>2),3)</sup>	1.119	0.330
INS/(U/L)	8.4 ± 4.1	8.8 ± 3.5	10.7 ± 5.6 <sup>2),3)</sup>	2.629	0.077
FBG/(mmol/L)	5.0 ± 0.4	5.0 ± 0.3	4.9 ± 0.4	0.932	0.398
HOMA-IR	2.0 ± 1.1	2.0 ± 0.9	2.4 ± 1.4	1.160	0.319
HOMA-ISI	2.8 ± 1.6	2.6 ± 1.1	2.5 ± 1.5	0.384	0.682
CHOL/(mmol/L)	4.3 ± 0.7	4.3 ± 0.6	4.3 ± 0.9	0.060	0.942
TG/(mmol/L)	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.4	0.9 ± 0.4	0.848	0.431
HDL/(mmol/L)	1.5 ± 0.4	1.6 ± 0.3	1.5 ± 0.4	0.685	0.507
LDL/(mmol/L)	2.3 ± 0.6	2.5 ± 0.6	2.5 ± 0.6	1.448	0.240
Non-HDL-c/(mmol/L)	7.4 ± 1.3	7.7 ± 1.3	7.6 ± 1.5	0.217	0.805
Leptin/(ng/mL)	5.1 ± 3.6	6.4 ± 3.8	11.3 ± 6.7 <sup>2),3)</sup>	9.839	0.000 <sup>4)</sup>
Adiponectin/(g/mL)	84.3 ± 20.2	110.9 ± 34.4 <sup>1)</sup>	95.6 ± 35.0 <sup>2)</sup>	5.855	0.005 <sup>4)</sup>
IGF-1/(ng/mL)	320.0 ± 118.5	343.2 ± 104.9	364.0 ± 121.9	1.188	0.309

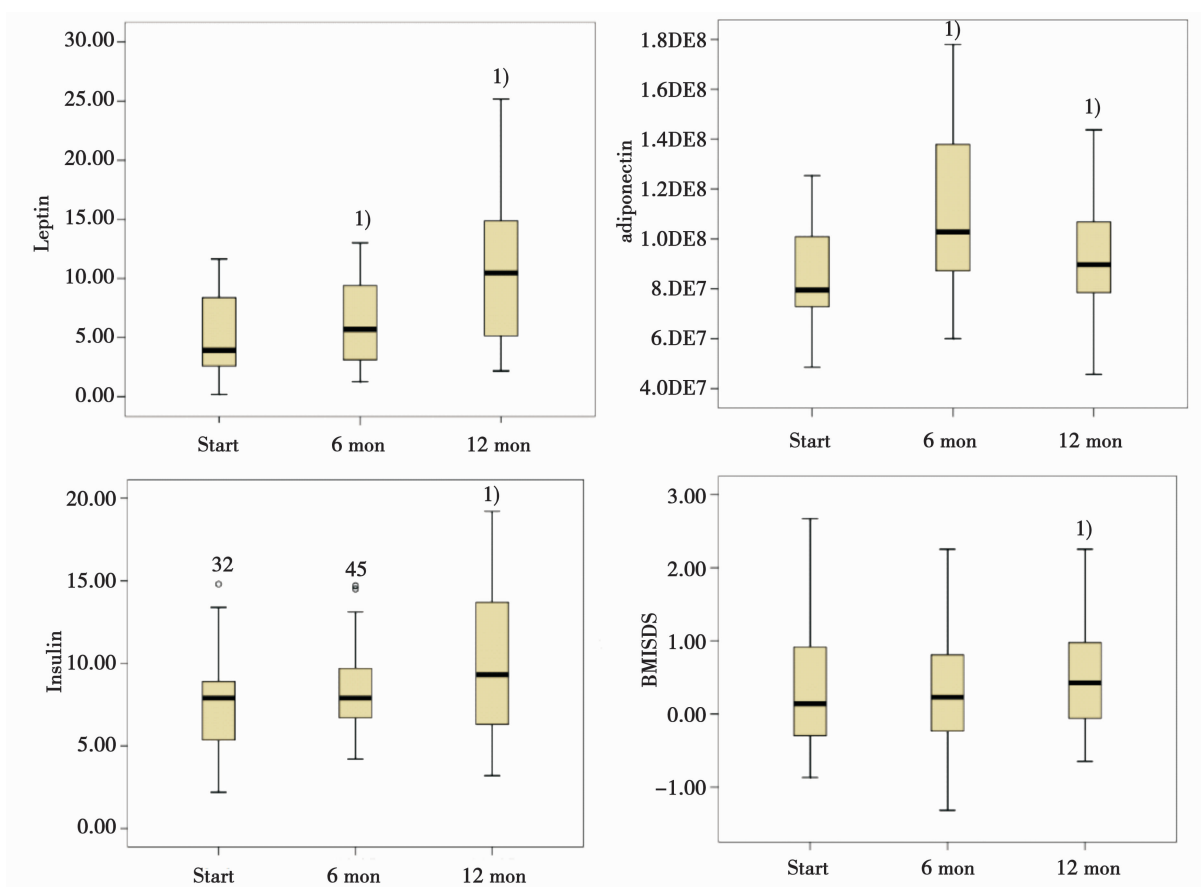
1) 6 mon vs start  $P < 0.05$ ; 2) 12 mon vs 6 mon  $P < 0.05$ ; 3) 12 mon vs start  $P < 0.05$ ; 4)  $P < 0.05$ 。1)  $P < 0.05$  vs other groups

图 1 瘦素、脂联素、胰岛素及 BMI-SDS 在 3 个时间点的比较图

Fig.1 Change of leptin, adiponectin, insulin and BMI-SDS

表4 与瘦素相关的各项参数

Table 4 The relation between leptin and other parameters

Leptin	Weight	HOMA-IR	Body fat	BMI	Abdominal minimum subcutaneous fat	LDL	AFI	HOMA-ISI
<i>r</i>	0.737	0.524	0.505	0.471	0.45	0.291	-0.654	-0.497
<i>P</i>	0.037	0.000	0.046	0.000	0.027	0.029	0.001	0.000

和脂联素的差异有统计学意义 (one-way ANOVA)。与治疗前比较, GnRHa 治疗 6 个月时, 瘦素和脂联素显著上升 ( $Z = -2.025, P = 0.043$ ;  $Z = -2.457, P = 0.025$ , 非参数检验方法)。GnRHa 治疗 12 个月末, BMI-SDS、空腹胰岛素、瘦素均较治疗开始时和治疗 6 个月时显著升高 ( $P < 0.05$ ); 脂联素则较治疗 6 个月末稍降低 ( $Z = -1.329, P = 0.177$ )。其余血糖、HOMA-IR、HOMA-ISI 和血脂 (Chol、TG、HDL、LDL、non-HDL-c) 均无明显改变。

#### 2.4 瘦素与各体脂及代谢参数的相关性

瘦素与体质量、BMI、体脂肪、腹部最小皮下脂肪、HOMA-IR、LDL 呈正相关, 与 AFI、HOMA-ISI 呈负相关 (表 4)。多重线性回归分析 (stepwise) 显示, HOMA-IR 是瘦素的独立影响因素, 复相关系数 0.955 ( $P < 0.01$ ); 反之, 瘦素也是 HOMA-IR 的独立影响因素, 复相关系数 0.965 ( $P < 0.01$ )。

### 3 讨论

性成熟与能量储备密切相关, 青春期的发动需要达到一定体质量或体脂的贮存 (即经典理论的临界体质量)。营养和能量缺乏状态会抑制生殖轴活性<sup>[2]</sup>。脂肪细胞分泌的脂肪因子瘦素是能反映营养和能量储备状态的标记, 是青春期启动和生殖的允许因子, 它被认为是生殖系统的代谢门<sup>[3]</sup>。瘦素基因敲除的 ob/ob 小鼠, 内源性瘦素缺乏, 两性均表现不育; 当给予外源性瘦素治疗后均能激活生殖内分泌系统的活性从而诱导生育能力。严重限食的动物循环瘦素水平降低, 导致促性腺激素 LH 和 FSH 分泌的显著降低; 当给予外源性瘦素后能逆转被抑制的促性腺激素的分泌, 从而逆转限食所致的性发育迟缓<sup>[2]</sup>。人类编码瘦素和瘦素受体的基因突变, 结果产生肥胖综合征和低促性腺激素性腺功能减退症, 对这种先天缺乏瘦素的患者在适当的发育年龄注射重组人瘦素可诱导青春期发动<sup>[13]</sup>。可见, 循环中一定水平的瘦素对青春发育进程是必需的。

1997 年 Garcia-Mayor<sup>[14]</sup>发现, 人类在青春期开始前夕, 血清中的瘦素已开始升高。瘦素是女性青春期出现上升的第一个激素, 其上升先于 FSH、LH 和雌二醇 ( $E_2$ ), 在青春期早期, leptin 水平随年龄及 BMI 的增加而增加。同年, Clayton<sup>[15]</sup>等对 235 例正常儿童在青春发育的 Tanner 各期进行测定血清 leptin 的结果也显示, 女孩在乳房发育 B2 期之前血清 leptin 水平已开始增高, 且与 BMISDS 及年龄相关。青春期女性的雌激素、体脂含量、体脂率、BMI 指数、血清瘦素浓度均呈随年龄增长和青春期进程而增高的趋势<sup>[16]</sup>。研究表明, 在青春期瘦素水平与胰岛素呈显著正相关, 与生长激素正相关, 但与雌激素水平无直接相关性<sup>[17]</sup>。

本研究显示, GnRHa 治疗后, 已发育的性征减退, GnRH 激发后的 FSH、LH 回落并维持在发育前水平, 雌二醇显著降低, 子宫、卵巢和卵泡较治疗前缩小, 说明下丘脑-垂体-性腺轴 (hypothalamus-pituitary-gonad axis, HPGA) 已完全被抑制。但与治疗开始时比, 治疗 12 个月时瘦素仍呈正常发育进程规律继续显著升高, 提示青春期一旦发动后, HPGA 功能的抑制虽使雌二醇降低至青春期前水平, 但对血瘦素水平无明显的影响, 此结果与既往研究结果一致<sup>[17]</sup>, 更支持瘦素作为代谢门<sup>[3]</sup>的作用的理论。也再次显示和其它青春启动的中枢机制一样, 青春发育一旦启动, 在 GnRHa 治疗后内源性的 GnRH 其脉冲分泌并不受抑, 发放依旧; 瘦素作为青春发动的“中枢”因子之一, 一旦发动亦不会逆转。瘦素作为青春发动的“代谢门”是持续开启的, 其随青春发育进展升高的趋势并不会因 GnRHa 治疗而逆转, 提示瘦素与生殖轴有关, 但相对独立, 并不直接参与生殖轴的调控。

在 GnRHa 治疗过程中, 雌二醇的下降和瘦素的持续上升是最突出的改变, 提示雌二醇的降低及瘦素的升高可能是 GnRHa 治疗后代谢改变的中心环节。研究表明, 雌二醇可通过雌激素受体  $\alpha$  ( $ER\alpha$ ) 对代谢尤其是糖代谢产生正性的活性调控<sup>[1]</sup>; 绝经后雌激素缺乏或下降经常导致代谢的紊乱, 如胰

胰岛素抵抗、冠心病等<sup>[18]</sup>;男性芳香化酶缺乏病人有葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、高胰岛素血症<sup>[19]</sup>,用雌激素治疗则能改善代谢异常<sup>[20]</sup>;雌性和雄性ER $\alpha$ 剔除小鼠易得糖尿病、肥胖并严重胰岛素抵抗<sup>[21]</sup>。相反,瘦素水平与代谢综合征、肥胖和胰岛素抵抗呈正相关<sup>[22]</sup>;瘦素不仅反映了机体能量储备状态,还对其他代谢因素产生显著影响。已有研究显示,瘦素和胰岛素两者的受体后信号通路之间存在交联对话:瘦素可使IRS-1磷酸化而诱导胰岛素抵抗,而胰岛素使JAK-2去磷酸化促使瘦素抵抗<sup>[23]</sup>,提示瘦素可能通过与胰岛素受体后信号通路的交联对话诱导胰岛素抵抗<sup>[24]</sup>。同样,本研究显示,HOMA-IR与瘦素互为独立影响因素;可能也喻示了瘦素与胰岛素信号通路之间经交联对话可能会使瘦素抵抗与胰岛素抵抗彼此相互加重。瘦素对糖代谢呈负性调控,瘦素的升高可能会伴随着胰岛素敏感性的下降。本研究中6个月和12个月末瘦素升高,12个月末胰岛素升高,支持这一理论。虽HOMA-IR和HOMA-ISI尚无显著改变,但已呈胰岛素抵抗的发展趋势(HOMA-IR升高,HOMA-ISI渐降低),现无差异可能与观察时间较短有关,应观察更长疗程进一步了解其变化。

本研究治疗12个月末,反映体脂的BMI、BMISDS较治疗前显著升高,同时,腹部最小皮下脂肪显著增多,腹壁脂肪指数显著下降,提示尽管青春发育暂停,但体脂和腹部脂肪仍在积聚,且以皮下脂肪积聚为主,这对代谢也产生负面影响。

血浆脂联素水平随体质量增加而降低,并随体质量下降而上升<sup>[24]</sup>,血浆脂联素水平与BMI、腹腔脂肪、胰岛素抵抗和II型糖尿病呈负相关<sup>[25]</sup>,提示脂联素能增加胰岛素敏感性。本研究血浆脂联素水平于6个月末显著升高;12个月末下降,可能与BMI、BMISDS及腹部脂肪的显著增加有关,但此时脂联素水平仍较治疗开始水平稍高。本研究6个月末,雌二醇显著下降,BMI升高,瘦素升高,但INS未改变、胰岛素敏感指数HOMA-IR亦未改变,可能源于6个月末时脂联素显著升高的保护作用有关。至12个月末,尽管BMI和瘦素继续升高,INS升高,但HOMA-IR仍未改变,可能仍与高于治疗开始水平的脂联素保护有关。此效应随GnRHa治疗疗程的增加是否会进一步衰减,值得进一步研究。

本研究中血脂水平,包括Chol、TG、HDL、LDL、non-HDL-c在治疗一年中均较稳定,无显著变化,提示GnRHa治疗对血脂并无明显影响。

综上所述,青春发育是一个非常复杂的过程,期间各种激素水平均发生着明显的变化,同时彼此间又保持着相对的平衡。CPP及EFP应用GnRHa治疗后,虽然性腺轴受抑,雌二醇下降,但青春期同时升高的瘦素却并不伴随回落,同时体脂增加,胰岛素升高,这可能与雌激素的代谢正性影响撤退和瘦素持续增高有关。本研究观察仅一年,并在GnRHa治疗期间,所发现的代谢变化是否随疗程延长而逐渐加重,在停止治疗后是否会恢复,仍需要更进一步的研究和探讨。

致谢:感谢中山大学附属第一医院肾内科免费提供人体成分分析仪并协助检查。

#### 参考文献

- [1] FAULDS MH, ZHAO CY, DAHLMAN-WRIGHT K, et al. The diversity of sex steroid action: regulation of metabolism by estrogen signaling [J]. *J Endocrinol*, 2012, 212(1): 3-12.
- [2] CUNNINGHAM MJ1, CLIFTON DK, STEINER RA. Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms [J]. *Biol Reprod*, 1999, 60(2): 216-222.
- [3] CHUNG CC, THORNTON JE, KUIJPER JL, et al. Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat [J]. *Endocrinology*, 1997, 138(2): 855.
- [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): e752-e762.
- [5] 陈秋莉, 马华梅, 李燕虹, 等. 促性腺激素释放激素类似物改善中枢性性早熟和快速进展型早发育女孩成年身高: 单中心15年102例病例追踪研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(3): 236-240.  
CHEN QL, MA HM, LI YH, et al. Final adult height of girls with central precocious puberty or early and fast puberty could be improved by treatment of gonadotropin-releasing hormone analogs [J]. *Chin J End Meta*, 2013, 29(3): 236-240.
- [6] 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 End Meta*, 2015, 31(8): 690-695.
- [7] 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 End Metab*, 2010, 95 (8): 3736-3744.
- [8] 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 Pediatrics*, 2007, 45(6): 462-467.
- [9] 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.
- [10] LAZAR L, KAULI R, PERTZELAN 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 End Metab*, 2002, 87(5): 2090-2094.
- [11] VLACHOS IS, HATZIOANNOU A, APOSTOLOS PERELAS A, et al. Sonographic assessment of regional adiposity[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 189(6): 1545-1553.
- [12] 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 Pediatrics*, 2009, 47(7): 493-498.
- [13] FAROOQI IS. Leptin and the onset of puberty: in sights from rodent and human genetics [J]. *Semin Reprod Med*, 2002, 20(2): 139-144.
- [14] GARCIA-MAYOR RV, ANDRADE MA, RIOS M, et al. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage [J]. *J Clin End Metab*, 1997, 82(9): 2849-2855.
- [15] CLAYTON PE, GILL MS, HALL CM, et al. Serum leptin through childhood and adolescence [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997, 46(6): 727-733.
- [16] 李红娟, 季成叶, 杨业鹏, 等. 体脂及瘦素对女性青春期发育调控的双生子研究 [J]. *中国学校卫生*, 2005, 26(1): 1-2.
- LI HJ, JI CY, YANG YP, et al. Twin study of body fat and leptin for female puberty development [J]. *Chin J School Health*, 2005, 26(1): 1-2.
- [17] 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 iv 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 iv (IGF-iv) in girls with idiopathic central precocious puberty (ICPP) [J]. *Chin J Pract Ped*, 2001, 16(7): 417-419.
- [18] CARR MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause[J]. *J Clin End Metab*, 2003, 88(6): 2404-2411.
- [19] 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.
- [20] 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 End Metab*, 2004, 89(1): 61-70.
- [21] NILSSON S, GUSTAFSSON JA. Estrogen receptors: therapies targeted to receptor subtypes [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(1): 44-55.
- [22] GARCLÍA-JIMÉNEZ S, BERNAL FERNÁNDEZ G, MARTÍNEZ SALAZAR MF, et al. Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese mexican subjects[J]. *J Clin Lab Anal*, 2015, 29(1): 5-9.
- [23] MEHEBIK-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.
- [24] MATHER KJ, FUNAHASHI T, MATSUZAWA Y, et al. Adiponectin, change in adiponectin, and progression to diabetes in the diabetes prevention program [J]. *Diabetes*, 2008, 57(4): 980-986.
- [25] YANG WS, LEE WJ, FUNAHASHI T, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived antiinflammatory protein, adiponectin [J]. *J Clin End Metab*, 2001, 86(8): 3815-3819.