

- 版权声明 本网受著作权人委托，在此严正声明：披露演讲内容目的在于传递交流学术思想，并不代表本网赞同其观点和对其真实性负责。未经本网授权，禁止任何媒体、网站或个人在未经 本网书面授权的情况下违法转载、摘编、翻录或其它形式使用 本网公开披露的演讲内容。违反上述声明者，本网将追究 其相关法律责任。刊播后如有作品内容、版权和其它问题请 联系010-68479567。

CPP患儿GnRHa治疗的后长期疗效的回顾性分析

梁 雁



華中科技大學 同濟醫學院

HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY



Yan Liang, Hong Wei, Jie Li, Ling Hou, Jianling Zhang, Wei Wu, Yanqin Ying and Xiaoping Luo*

Effect of GnRHa 3.75 mg subcutaneously every 6 weeks on adult height in girls with idiopathic central precocious puberty

Abstract

Objective: To evaluate the long-term efficacy of triptorelin 3.75 mg subcutaneously every 6 weeks on the final height in girls with idiopathic central precocious puberty (ICPP).

Methods: Forty females with ICPP received triptorelin 3.75 mg every 6 weeks subcutaneously in our hospital from 2002 to December 2010 and reached their final heights were enrolled. These patients were treated with triptorelin alone (group A, n=17) or triptorelin+recombinant human growth hormone (rhGH) (group B, n=23). Height, weight, annual growth velocity (GV), sexual development, predicted adult height (PAH), and adverse effects were

restored quickly after treatment discontinuation with the age of menarche similar to that of normal children. Neither significant side effect nor polycystic ovary syndrome was observed.

Keywords: gonadotropin releasing hormone analog; idiopathic central precocious puberty; long-term efficacy.

DOI 10.1515/jpem-2014-0305

Received July 18, 2014; accepted January 6, 2015

40例ICPP患儿治疗前一般情况

Parameter	Group A	Group B	P
n	17	23	
CA	8.13±0.82	7.63±1.36	NS
CA at puberty	6.77±1.32	6.18±1.88	NS
BA	9.18±1.21	8.36±1.43	NS
Ht SDS-CA	0.62±0.77	0.15±0.82	NS
Ht SDS-BA	-0.50±0.59	-0.73±0.77	NS
Height (cm)	132.79±6.46	126.57±8.80	0.01
Weight(kg)	31.68 ± 5.94	25.59±3.53	0.001
BMI(kg/m ²)	17.85±2.19	15.96±1.48	0.002
PAH	161.56±3.77	159.99±4.63	NS
THt(cm)	158.29±3.76	156.15±3.84	NS
GV(cm/yr)	7.57±1.47	7.25±1.39	NS
Breast stage(L)	2.29±0.59	2.22±0.67	NS
Breast stage(R)	2.29±0.69	2.26±0.62	NS
LH peak(mIU/ml)	9.60±7.26	6.32±3.47	NS
FSH peak(mIU/ml)	12.01±3.67	12.54±8.01	NS

每六周皮下注射促性腺激素释放激素类似物缓释剂干预女孩特发性中枢性性早熟

梁雁 魏虹 张建玲 侯凌 罗小平

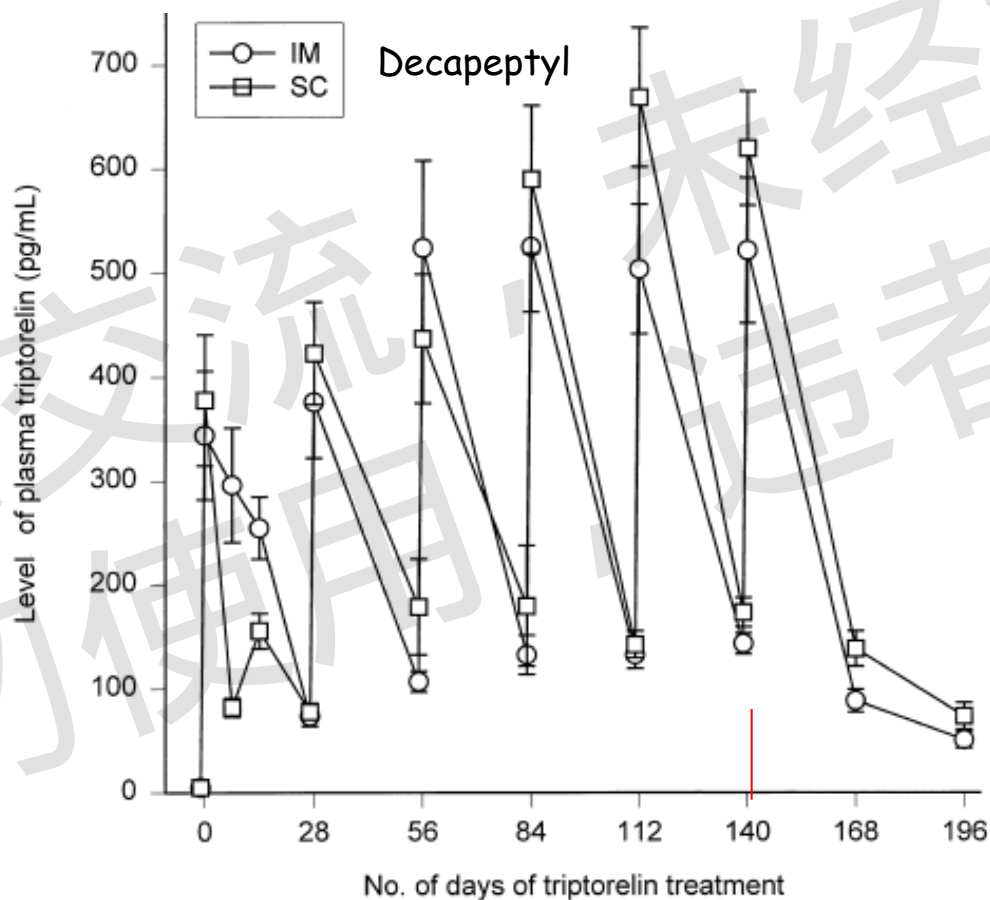
CPP患者分为2组，采用曲普瑞林(6-D-Try-GnRH, 达必佳)

- 6周皮下组(n=26): 3.75mg腹壁皮下注射，每6周一次，连续治疗12个月以上, 所用剂量平均为 $2.8 \pm 0.6 (1.8 \sim 4.1) \mu\text{g}/(\text{kg}/\text{d})$
- 4周肌肉组(n=20): 3.75mg肌肉注射，每4周一次，连续治疗12个月以上, 所用剂量平均为 $4.8 \pm 1.1 (3.2 \sim 7.4) \mu\text{g}/(\text{kg}/\text{d})$

Subcutaneous administration of a depot gonadotropin-releasing hormone agonist induces profound reproductive axis suppression in women

Marco Filicori, M.D., Graciela E. Cognigni, M.D., Rossella Arnone, M.D., Patrizia Pocognoli, M.D., Cristina Tabarelli, M.D., Walter Ciampaglia, M.D., Stefania Taraborelli, M.D., and Paolo Casadio, M.D.

Reproductive Endocrinology Center, University of Bologna, Bologna, Italy



Effects of an extended-interval dosing regimen of triptorelin depot on the hormonal profile of patients with endometriosis: prospective observational study

CY Tse, AMK Chow, SCS Chan

Objective. To evaluate the suppression of pituitary gonadotrophins and ovarian steroid hormone with the administration of triptorelin depot at 6-weekly intervals.

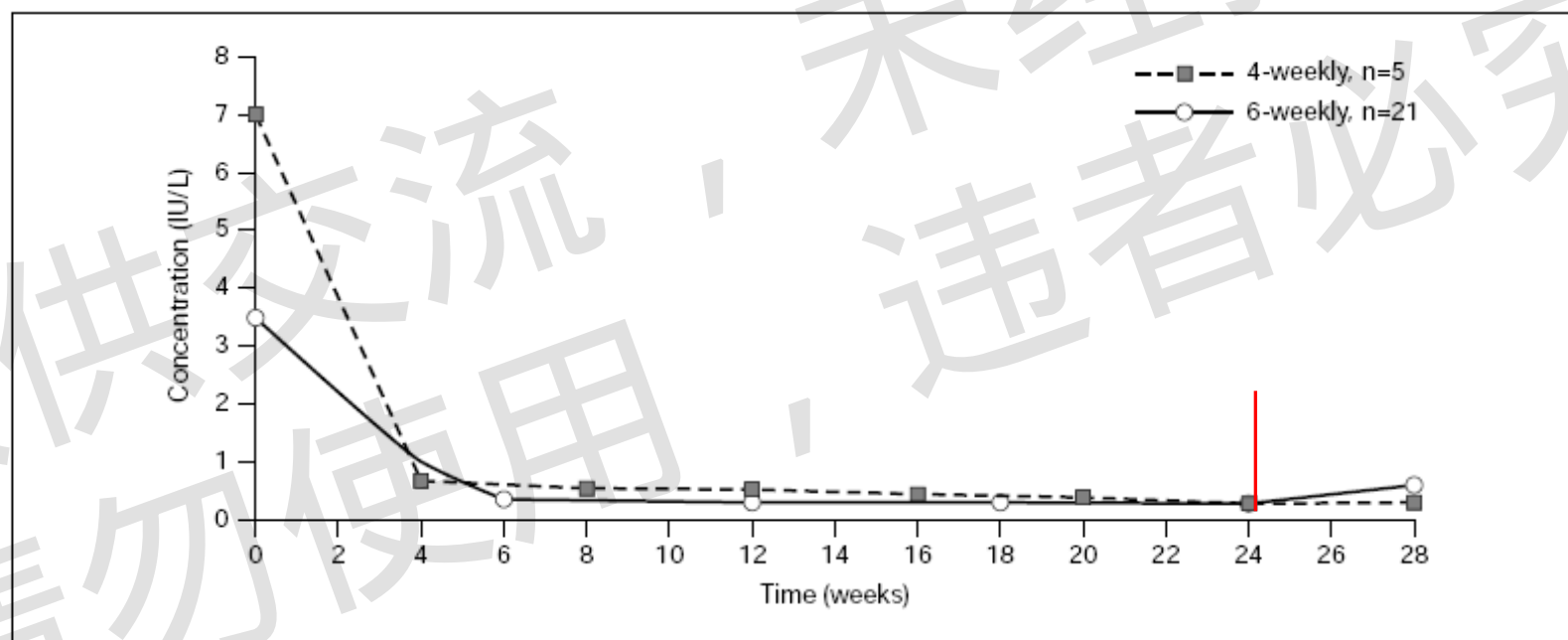


Fig 1. Mean levels of luteinizing hormone during and after treatment with 4- and 6-weekly regimens of triptorelin

Subcutaneous administration of a depot gonadotropin-releasing hormone agonist induces profound reproductive axis suppression in women

Marco Filicori, M.D., Graciela E. Cognigni, M.D., Rossella Arnone, M.D., Patrizia Pocognoli, M.D., Cristina Tabarelli, M.D., Walter Ciampaglia, M.D., Stefania Taraborelli, M.D., and Paolo Casadio, M.D.

Reproductive Endocrinology Center, University of Bologna, Bologna, Italy

Side effect	Triptorelin treatment group	
	IM	SC
Hot flashes	91	96
Headache	23	36*
Nausea	21	20
Vaginal bleeding	4	8
Abdominal pain	14	12
Sweating	73	84*
Sleep disturbances	74	73
Dizziness	9	13
Depression	38	57†
Dysmenorrhea	3	3
Dyspareunia	34	38
Vaginal dryness	50	61
Injection site redness	5	18†
Injection site itching	8	26‡

Note: Values indicate the percentage of treatment months (except baseline) in which each symptom was reported by patients.

* $P < 0.05$.

† $P < 0.005$.

‡ $P < 0.0005$.

- 皮下注射组自然月经恢复明显延迟
- 因雌激素水平降低而引起的不良反应如头痛、出汗、抑郁等也明显地更为常见
- 说明皮下注射曲普瑞林似能更充分抑制卵巢的功能，药物作用的持续时间也更长

每六周皮下注射促性腺激素释放激素类似物缓释剂干预女孩特发性中枢性性早熟

梁雁 魏虹 张建玲 侯凌 罗小平

CPP患者分为2组，采用曲普瑞林 (6-D-Try-GnRH, 达必佳)

- 6周皮下组 (n=26): 3.75mg腹壁皮下注射，每6周一次，连续治疗12个月以上, 所用剂量平均为 $2.8 \pm 0.6 (1.8 \sim 4.1) \mu\text{g}/(\text{kg}/\text{d})$
- 4周肌肉组 (n=20): 3.75mg肌肉注射，每4周一次，连续治疗12个月以上, 所用剂量平均为 $4.8 \pm 1.1 (3.2 \sim 7.4) \mu\text{g}/(\text{kg}/\text{d})$

40例ICPP患儿治疗前一般情况

Parameter	Group A	Group B	P
n	17	23	
CA	8.13±0.82	7.63±1.36	NS
CA at puberty	6.77±1.32	6.18±1.88	NS
BA	9.18±1.21	8.36±1.43	NS
Ht SDS-CA	0.62±0.77	0.15±0.82	NS
Ht SDS-BA	-0.50±0.59	-0.73±0.77	NS
Height (cm)	132.79±6.46	126.57±8.80	0.01
Weight(kg)	31.68 ± 5.94	25.59±3.53	0.001
BMI(kg/m ²)	17.85±2.19	15.96±1.48	0.002
PAH	161.56±3.77	159.99±4.63	NS
THt(cm)	158.29±3.76	156.15±3.84	NS
GV(cm/yr)	7.57±1.47	7.25±1.39	NS
Breast stage(L)	2.29±0.59	2.22±0.67	NS
Breast stage(R)	2.29±0.69	2.26±0.62	NS
LH peak(mIU/ml)	9.60±7.26	6.32±3.47	NS
FSH peak(mIU/ml)	12.01±3.67	12.54±8.01	NS

观察指标

在治疗过程中，每3月~4.5月随访以下指标：

- (1)一般项目：身高、体重、年生长速率
- (2)性发育情况：乳房分期(Tanner 法)
- (3)性激素：血清LH、FSH、E2
- (4)PAH: Baylay-Pinneau法进行身高预测
- (5)遗传靶身高
- (6)副作用
- (7)每年监测骨龄(Greulich-Pyle 法)、计算身高SDS

观察指标

治疗停止后仍继续随访至终身高，继续随访时间为**4~9**年，随访总时间为**6~11**年

- 终身高
- 初潮年龄
- 停药后初潮出现的时间
- 复查盆腔**B**超
- 监测性激素水平以及胰岛素、肾上腺皮质激素水平

观察指标

➤ 达终身高的判断标准

生长速率 $<1\text{cm}/\text{年}$

骨龄 ≥ 15 岁

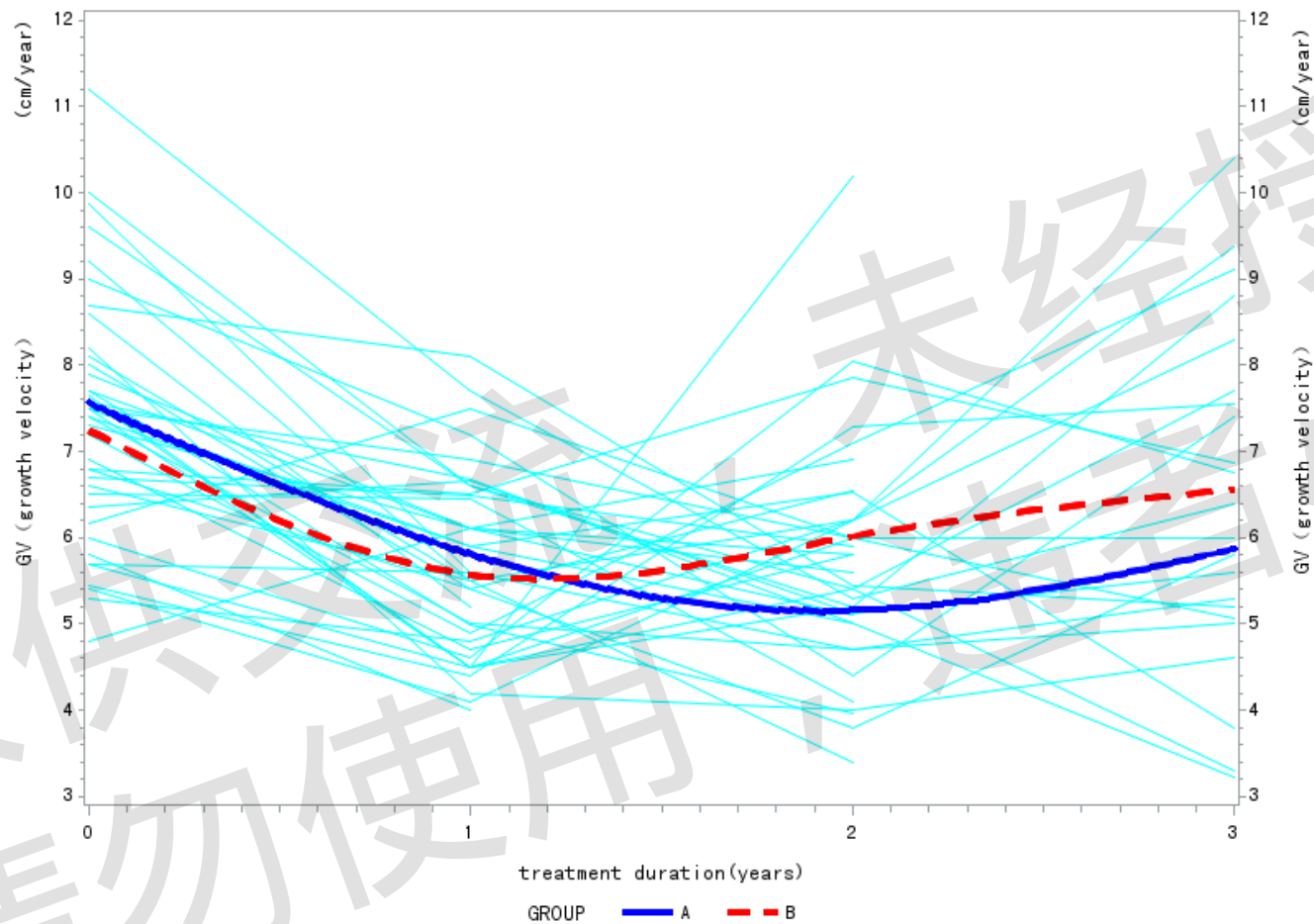
仅供交流，未经授权使用，违者必究

生长发育短期疗效指标

- 年生长速率 (growth velocity, GV)
- 按骨龄计算的身高SDS (Ht SDS-BA)

生长发育长期疗效指标观察:

- 终身高
- 终身高及其与遗传靶身高、预测成人身高的关系



GnRHa治疗过程中生长速率的变化

GnRHa治疗过程出现生长减速

具体机理不清

- 因青春期生长的调控机制涉及促生长素轴和性腺轴的协同调控，生长减速可能与**GnRHa**干扰和抑制了相关的调控层面
- **GH/IGF1**轴的改变
- 过早暴露于雌激素而致生长板局部的改变
- **GnRHa**对生长因子受体后通路的影响等所致

Ht SDS-BA 的变化

	Ht SDS Group A	Ht SDS Group B
N	17	23
Pre-treatment	-0.50 ± 0.14	-0.73 ± 0.16
1y post-treatment	-0.40 ± 0.15	-0.69 ± 0.19
2y post-treatment	-0.21 ± 0.18	-0.64 ± 0.17
3y post- treatment	0.07 ± 0.30	-0.59 ± 0.15

生长发育短期疗效指标

- 年生长速率 (growth velocity, GV)
- 按骨龄计算的身高SDS (Ht SDS-BA)

生长发育长期疗效指标观察:

- 终身高
- 终身高及其与遗传靶身高、预测成人身高的关系

终身高与遗传靶身高间的关系

Parameters	Group A n=17	Group B n=23
FAH(cm)	159.81 ± 1.20	161.01 ± 1.02
THt(cm)	158.29 ± 0.91	$156.15 \pm 0.80^*$
FAH—THt (cm)	1.51 ± 1.04	$4.86 \pm 0.94^\#$

➤* $p < 0.001$ (FAH and THt in group B)

➤# $p < 0.05$ (the values of FAH-THt between the two groups)

FAH与PAH间的关系

Parameters	Group A	Group B
	n=17	n=23
FAH	159.81 ± 1.20	161.01 ± 1.02
PAH pre- treatment	161.56 ± 0.91	159.99 ± 0.99
PAH post- treatment	162.04 ± 1.23	159.57 ± 1.04
FAH-PAH pre-treatment	-1.76 ± 1.37	1.16 ± 0.89
FAH-PAH post-treatment	-1.48 ± 1.41	1.45 ± 0.76 [#]

➤# p<0.05 (the values of FAH-PAH post-treatment between the two groups)

Table 3: The relationship between the FAH and THt in the two groups.

Parameters	Group A (n=17)	Group B (n=23)
FAH, cm	159.81±1.20	161.01±1.02
THt, cm	158.29±0.91	156.15±0.80 ^a
FAH-THt, cm	1.51±1.04	4.86±0.94 ^b

^ap<0.001(FAH and THt in group B).

^bp<0.05 (the values of FAH-THt between the two groups).

Table 4: The relationship between FAH and PAH in two groups.

Parameters	Group A (n=17)	Group B (n=23)
FAH	159.81±1.20	161.01±1.02
PAH pretreatment	161.56±0.91	159.99±0.99
PAH posttreatment	162.04±1.23	159.57±1.04
FAH-PAH pretreatment	-1.76±1.37	1.16±0.89
FAH-PAH posttreatment	-1.48±1.41	1.45±0.76 ^a

^ap<0.05 (the values of FAH-PAH posttreatment between the two groups).

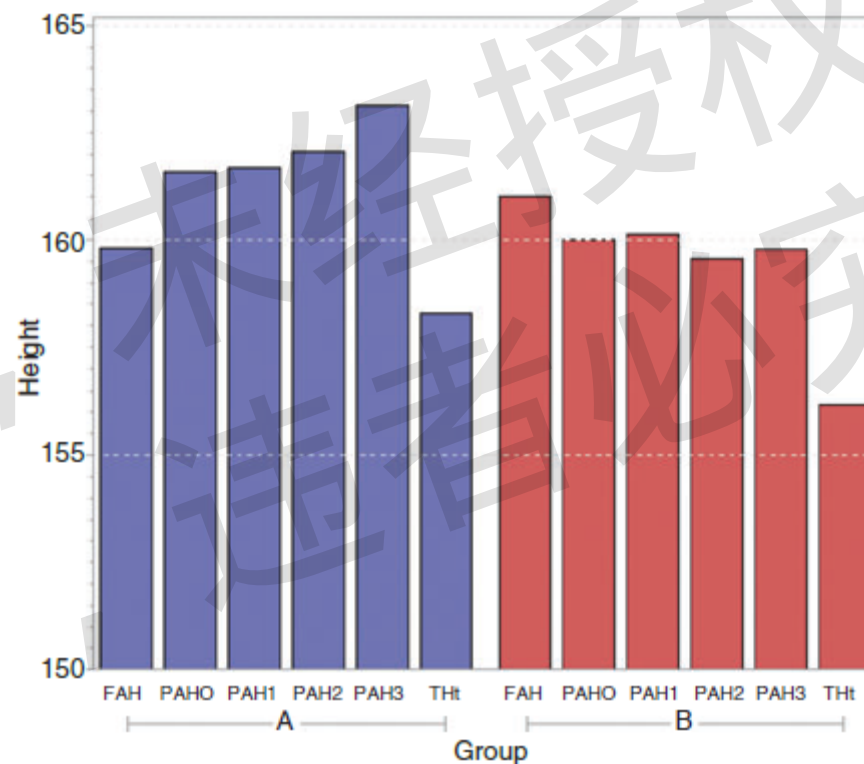


Figure 2: The FAH, THt, and PAH in the two groups.

预测成人身高

- 目前临床缺乏科学、有效、适合中国矮身材患儿的预测身高评价方法。
- 通常采用的Bayley-Pinneau (B-P)法

基于上世纪50年代对英国健康儿童的观察资料

骨龄与达到终身高的百分率相关

B-P法预测成人身高

骨龄落后的程度可影响预测身高的准确性

- 骨龄延迟约 2 年，平均成人身高接近PAH
- 骨龄延迟大于 2 年，成人身高远远低于PAH
- 无骨龄延迟者，成人身高大大超过最初的PAH

影响FAH的相关因素

逐步回归分析结果:

- FAH与治疗结束时Ht SDS-BA、遗传靶身高、rhGH疗程、初潮年龄呈正相关
- FAH与开始治疗的年龄、BA的变化呈负相关

影响FAH的相关因素

- **A**组患儿的终身高与治疗结束时的身高、 ΔHt SDS-BA呈正相关，与开始治疗的年龄呈负相关
- **B**组患儿的终身高与治疗结束时Ht SDS-BA、遗传靶身高呈正相关，与BA的变化呈负相关

终身高的线性回归模型

将A组的rhGH疗程设为0，与B组一起对终身高与治疗前、治疗后的数据进行回归分析，建立终身高与开始治疗年龄、开始发育年龄、靶身高、GnRHa疗程、RhGH疗程和治疗前、治疗后SDS(CA)、SDS(BA)、PAH、骨龄BA、体重、身高、生长速率的线性回归模型

终身高的线性回归模型

① $FAH(\text{cm}) = 2.18 * Ht \text{ SDS-CA}(\text{治疗前}) + 1.99 Ht \text{ SDS-BA}(\text{治疗前}) + 1.80 * GnRH\alpha\text{疗程} + 156.28;$

② $FAH(\text{cm}) = 0.44 * PAH(\text{治疗1年后}) + 0.30 * Ht(\text{治疗1年后}) + 2.30 * GnRH\alpha\text{疗程} + 1.21 * rhGH\text{疗程} + 40.77;$

③ $FAH(\text{cm}) = 4.13 * Ht \text{ SDS-BA}(\text{治疗2年后}) + 1.12 * rhGH\text{疗程} + 161.68;$

④ $FAH(\text{cm}) = 5.59 * Ht \text{ SDS-BA}(\text{治疗3年后}) + 162.97;$

⑤ $FAH(\text{cm}) = 4.34 * Ht \text{ SDS-BA}(\text{治疗前及治疗后Ht SDS-BA的均值}) + 162.91。$

其他观察指标

- 终身高与性发育开始年龄间的关系
- 治疗过程中**BMI**的变化
- 初潮年龄及停药后出现初潮时间
- 不良反应

FAH与性发育年龄间的关系

	FAH Group A	FAH Group B
Age at onset of breast development $\leq 6y$	162.0 ± 3.03	159.3 ± 1.84
Age at onset of breast development $> 6y$	159.1 ± 1.28	162.1 ± 1.15

两组患儿治疗前后BMI的变化

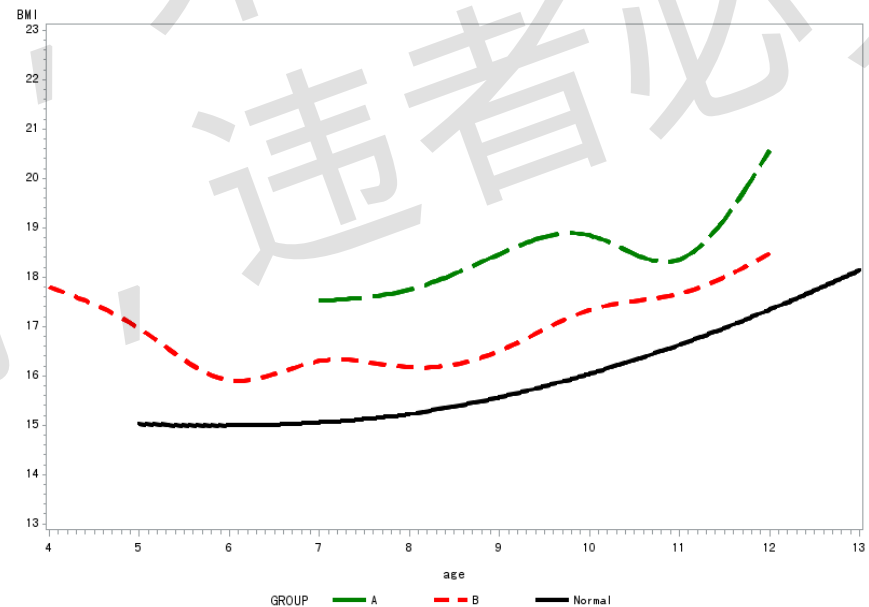
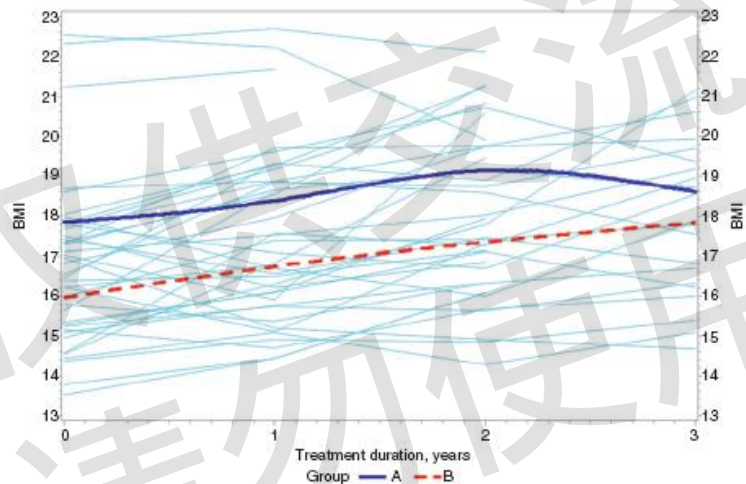
	BMI Group A	BMI Group B
pre-treatment	17.85 ± 0.53	$15.96 \pm 0.31^{\#}$
1y post-treatment	18.38 ± 0.56	$16.74 \pm 0.35^{\#}$
2y post-treatment	19.14 ± 0.57	$17.34 \pm 0.37^{* \#}$
end-of-treatment	18.61 ± 1.02	$17.83 \pm 0.48^{*}$

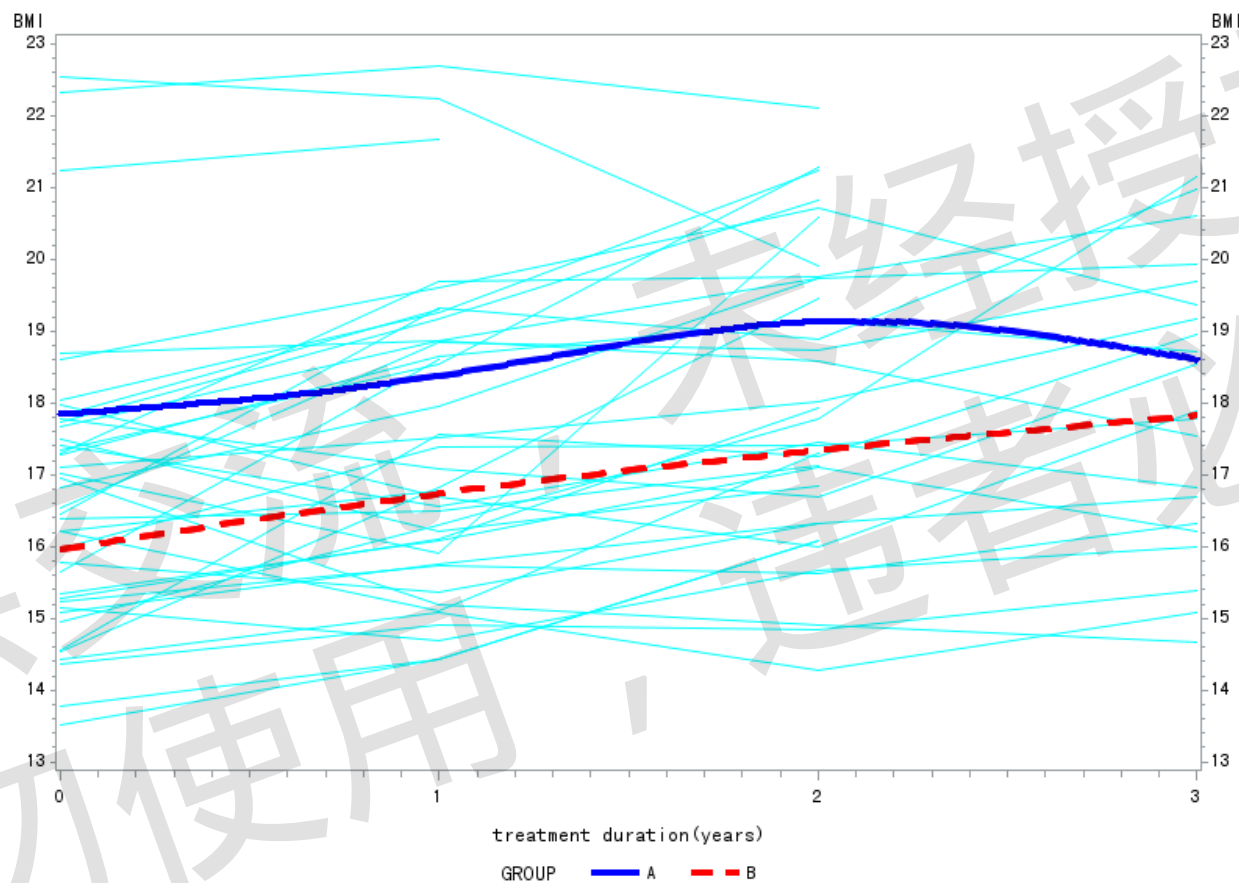
* $p < 0.001$ (BMI pre-treatment vs post-treatment in group B)

$p < 0.05$ (BMI pre-treatment post-treatment between the two groups)

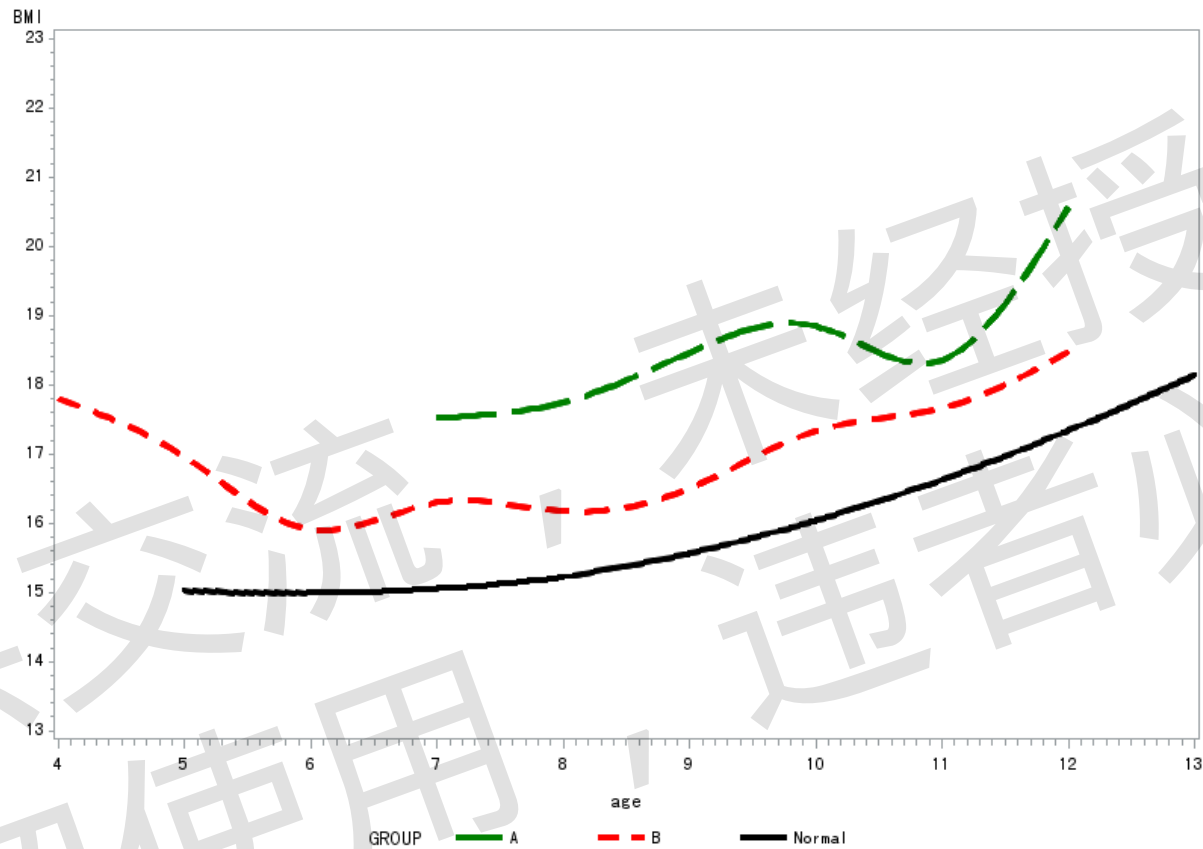
Yan Liang, Hong Wei, Jie Li, Ling Hou, Jianling Zhang, Wei Wu, Yanqin Ying and Xiaoping Luo*

Effect of GnRHa 3.75 mg subcutaneously every 6 weeks on adult height in girls with idiopathic central precocious puberty





两组患儿治疗前后**BMI**的变化



GnRHa治疗过程中BMI的变化趋势

初潮年龄以及停药后出现初潮的时间

	Group A	Group B
Age of Menarche	11.74 ± 0.16	12.18 ± 0.15
Time of Menarche from Discontinuation	17.41 ± 1.69	14.71 ± 1.04

GnRHa治疗过程中不良反应

- 文献报道：部分患儿可出现恶心、失眠、情绪不稳定、头痛、热潮红、过敏反应等，但程度较轻
- 患儿腹部注射部位直径**1 cm**左右的硬结，持续**6周~12周**后消失
- 部分年龄较小的患儿首次应用**GnRHa 3~7天**后可出现少量阴道流血，持续**3~5天**消失，但治疗前若首先给予醋酸甲羟孕酮治疗**1个月**，则可避免该情况发生
- 随访至治疗终止后**4~9年**，并未发现多囊卵巢综合症的患者
- 患儿的月经周期、血糖、胰岛素、雄激素水平等均在正常范围

小 结

- 两组患儿的**FAH**均超过了遗传靶身高，达到正常成人范围
- **A**组终身高超过靶身高**1.51cm**；**B**组的终身高较靶身高增加**4.86cm**
- 治疗停止后，患儿的卵巢功能可较快恢复，患儿初潮年龄与正常儿童相近
- 未导致患儿**BMI**的明显增加
- 无明显的不良反应
- 未发现多囊卵巢综合征的发生

表2 女孩骨龄身高占终身高百分比(%)⁴

骨龄 (岁) ⁴	女孩 ⁴	骨龄 (岁) ⁴	女孩 ⁴
1.0 ⁴	46.70 ⁴	9.5 ⁴	85.31 ⁴
1.5 ⁴	50.75 ⁴	10.0 ⁴	87.24 ⁴
2.0 ⁴	54.30 ⁴	10.5 ⁴	89.23 ⁴
2.5 ⁴	57.35 ⁴	11.0 ⁴	91.28 ⁴
3.0 ⁴	59.53 ⁴	11.5 ⁴	93.21 ⁴
3.5 ⁴	61.89 ⁴	12.0 ⁴	94.89 ⁴
4.0 ⁴	64.20 ⁴	12.5 ⁴	96.26 ⁴
4.5 ⁴	66.44 ⁴	13.0 ⁴	97.32 ⁴
5.0 ⁴	68.62 ⁴	13.5 ⁴	98.13 ⁴
5.5 ⁴	70.67 ⁴	14.0 ⁴	98.75 ⁴
6.0 ⁴	72.60 ⁴	14.5 ⁴	99.25 ⁴
6.5 ⁴	74.35 ⁴	15.0 ⁴	99.50 ⁴
7.0 ⁴	76.28 ⁴	15.5 ⁴	99.69 ⁴
7.5 ⁴	78.21 ⁴	16.0 ⁴	99.69 ⁴
8.0 ⁴	80.01 ⁴	16.5 ⁴	99.75 ⁴
8.5 ⁴	81.76 ⁴	17.0 ⁴	99.81 ⁴
9.0 ⁴	83.50 ⁴	18.0 ⁴	100.00 ⁴

2种不同预测方法预测成人身高与实际终身高的比较 (cm)

预测方法	预测成人身高				实际终身高
	治疗前	治疗后1年	治疗后2年	治疗后3年	
Bayley-Pinneau法	161.56±3.77 ^a	161.68±3.44 ^a	162.04±4.42 ^a	163.13±2.36 ^a	159.81±4.95 ^a
新建方法	156.53±3.63 ^a	157.71±3.62 ^a	158.60±3.50 ^a	161.46±4.50 ^b	159.81±4.95 ^a

注：^a与实际终身高相比， $P < 0.05$ ；^b治疗后预测成人身高与治疗前预测成人身高相比， $P < 0.05$

终身高与预测成人身高的相关分析显示

- 患儿终身高与治疗前后PAH-BP的相关系数分别为

$r=0.19$ （治疗前）

$r=0.53$ （治疗后1年）

$r=0.36$ （治疗后2年）

$r=0.38$ （治疗后3年）

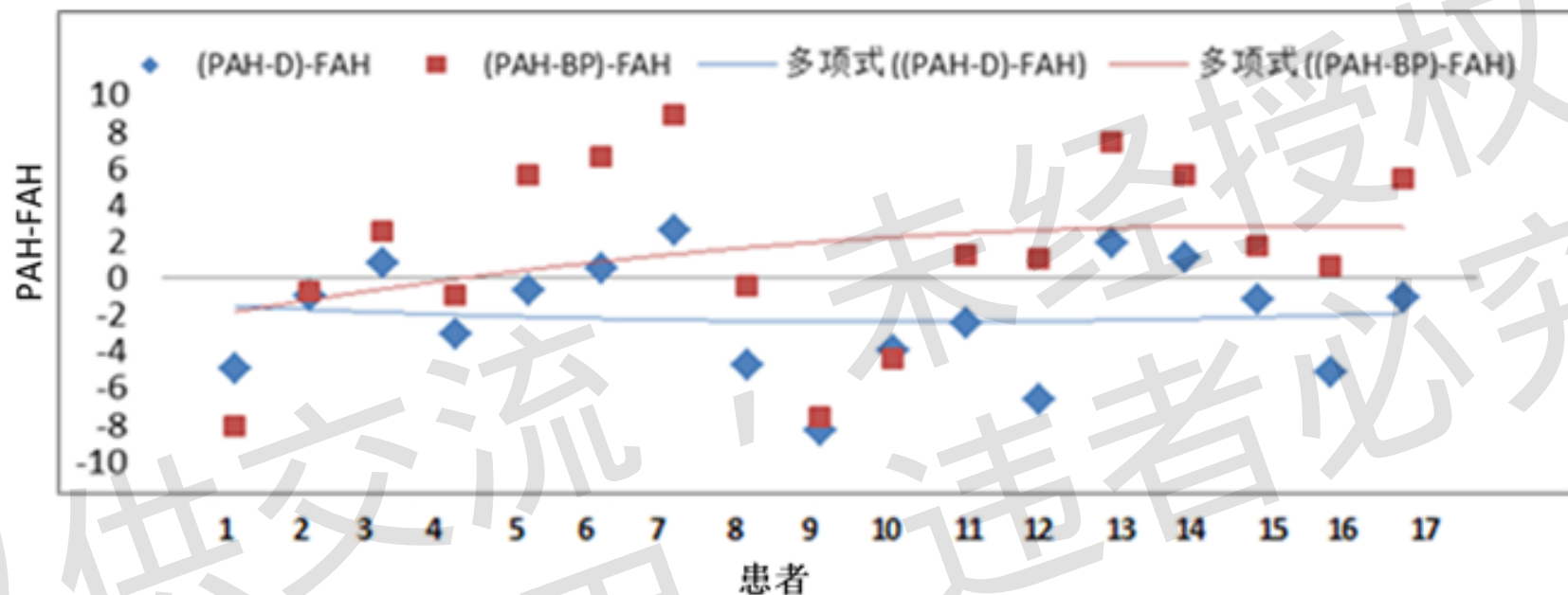
- 患儿终身高与PAH-D的相关系数分别为

$r=0.66$ （治疗前）

$r=0.81$ （治疗1年后）

$r=0.74$ （治疗2年后）

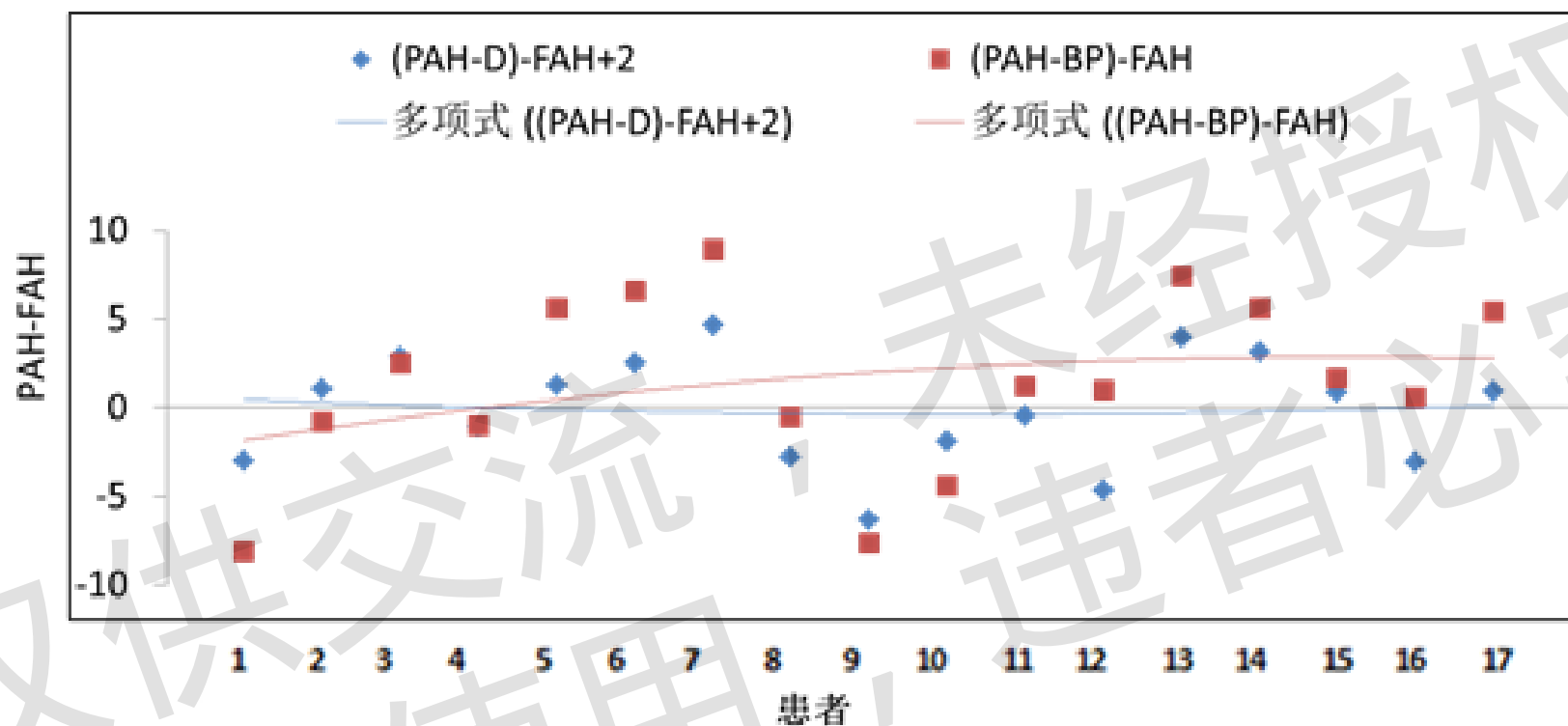
$r=0.93$ （治疗后3年）



PAH-D: 新建方法的预测成人身高; PAH-BP: Bayley-Pinneau 法的预测成人身高; FAH: 终身高; (PAH-D) - FAH: 本研究的预测成人身高与终身高的差; (PAH-BP) - FAH: Bayley-Pinneau 法的预测成人身高与终身高的差。

图 1 两种方法预测身高与终身高差值的散点图及回归趋势。

- 对治疗终止时的预测成人身高与实际终身高间的差距进行配对 t 检验分析，结果显示
- PAH-BP和PAH-D两种预测成人身高方法与实际终身身高差值的均值分别为1.48 cm、-1.96 cm
- 但二者95%可信区间表示则分别为（-1.60~4.55）、（-3.82~-0.11）



PAH-D: 本研究的预测成人身高; PAH-BP: Bayley-Pinneau 法的预测成人身高; FAH: 终身高; (PAH-D) - FAH + 2: 本研究的预测成人身高与终身高的差+2 cm; (PAH-BP) - FAH: Bayley-Pinneau 法的预测成人身高与终身高的差。

图 2 修订预测公式后, 两种方法预测身高与终身高差值的散点图及回归趋势。

· 临床研究与实践 ·

一种新的身高预测方法及其在 GnRHa 治疗 特发性中枢性性早熟女孩中的应用

梁雁 魏虹 余肖 宋宁忆 罗小平

【摘要】 目的 新建身高预测方法,并将之用于特发性中枢性性早熟(ICPP)女孩促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗过程中的身高预测,以其达到的终身高进行初步验证,了解该方法的应

➤ Thank You!

